

4th ES AI HF PO

Corso EAHP-SIFO

sulle Malattie rare e Farmaci orfani: il loro impatto sui sistemi sanitari Europei



Comitato Scientifico

Piera Polidori

Capo Delegazione SIFO per l'EAHP - Presidente Collegio dei Sindaci SIFO - Consiglio Direttivo EAHP

Nenad Miljkovic

Direttore Finanze EAHP - Presidente Eletto EAHP

Ernestina Faggiano

*Consiglio Direttivo SIFO (Tesoriere)
Referente Nazionale per le Università SIFO*

Carlo Polidori

*Professore Associato di Farmacologia
dell'Università di Camerino*





Le malattie rare vengono definite dall'Unione Europea come un pericolo alla vita o come condizioni cronicamente debilitanti con una prevalenza inferiore a 4 pazienti ogni 10.000 abitanti. Attualmente vengono descritte circa 6000 malattie, che colpiscono tra 6% e 8% della popolazione europea.

A causa della gravità e della loro distribuzione in tutta Europa, la loro natura multiforme e le sfide economiche che esse sollevano, ci inducono a migliorarne la conoscenza e la consapevolezza sia tra gli operatori sanitari che tra i pazienti. Inoltre, poiché per gestire la malattia rara è necessario un approccio multidisciplinare da parte degli operatori sanitari è di fondamentale importanza migliorare la collaborazione tra questi ed è necessario aumentare la percezione di tutti gli aspetti coinvolti nella migliore gestione di queste malattie.

Durante questo corso di certificazione di "SIFO-EAHP Synergy" i partecipanti hanno acquisito maggiori conoscenze su:

- Politiche europee sulle malattie rare e gestione dei fondi assicurativi sanitari.
- Accesso e approvazione di nuovi farmaci secondo la prospettiva dell'EMA.
- La gestione ed i percorsi terapeutici delle malattie rare; la rilevanza delle reti delle malattie rare e ruolo della genetica nelle malattie rare.
- Le prospettive dei pazienti e i programmi di supporto disponibili in Europa legati alle malattie rare.

- Il ruolo della Real World Evidence (RWE) nella valutazione delle malattie rare.
- La sostenibilità dei trattamenti innovativi nel contesto del sistema sanitario pubblico.
- La complessità della dispensazione di farmaci orfani o dispositivi medici a pazienti affetti da malattie rare secondo l'esperienza del farmacista ospedaliero.
- La comunicazione efficace con i pazienti sulle malattie rare in tutti i settori dell'assistenza sanitaria.
- Banche dati disponibili, osservatori e siti web con informazioni utili sulle malattie rare e sui medicinali orfani.

Un dibattito interattivo con i relatori provenienti da tutta Europa ha facilitato lo scambio e l'interazione tra i partecipanti al corso di certificazione di "SIFO-EAHP Synergy".

Introduzione e inaugurazione al corso di "EAHP Synergy"



Dr. Arturo Cavaliere
(Presidente SIFO)

Le malattie rare sono definite dall'unione europea come malattie mortali o debilitanti croniche con una prevalenza inferiore a 4 ogni 10.000 abitanti. Vengono descritte circa 6000 malattie, che colpiscono tra il 6% e l'8% della popolazione europea."

A causa della gravità e della distribuzione delle malattie rare in europa, della sua natura sfaccettata e delle sfide economiche che ne derivano, è importante migliorare la conoscenza e la consapevolezza delle malattie rare tra gli operatori sanitari e i pazienti. Inoltre, poiché **è necessario un approccio multidisciplinare degli operatori sanitari per gestire le malattie rare, è fondamentale migliorare la loro collaborazione e percezione dei vari aspetti e specificità della loro gestione.**

Il panorama terapeutico si è arricchito di nuove strategie farmacologiche che stanno progressivamente iniziando a divenire una nuova opzione terapeutica. Tra queste i medicinali per terapie avanzate (ATMP) sono tra le più sfidanti e promettenti soprattutto nell'ambito delle patologie rare di matrice genetica, in pediatria, ma anche in oncologia e emato-oncologia.

Nel documento programmatico SIFO al punto 4. Sono stati individuati per le terapie avanzate e farmaci orfani per malattie rare degli obiettivi prioritari che sono:

- studiare le fasi del processo
- Mappare lo stato dell'arte ed i numeri per tipologia di trattamento in relazione al corrispondente PDTA
- Definire delle procedure operative standard per ciascuna tipologia di patologia
- Divulgare le procedure e fare formazione sul personale
- Contestualizzare **il ruolo professionale del Farmacista ospedaliero** e delle ATMP nel campo del trattamento delle malattie rare e dei farmaci orfani

L'area scientifico culturale delle malattie rare è solo una delle attività che la nostra società scientifica promuove a livello nazionale dove il farmacista ha un ruolo chiave poiché responsabile del corretto accesso alle cure e alla dispensazione del farmaco del paziente affetto da patologia rare:

- Un facilitatore e catalizzatore di un accesso precoce a tali trattamenti
- Garante del processo assistenziale orientato al paziente
- Attivamente coinvolto nella standardizzazione delle cure e nella definizione di un numero sempre crescente di percorsi terapeutici definiti, per raggiungere un'assistenza omogenea che sia al passo con il progresso della medicina ma allo stesso tempo sostenibile.

È importante ricordare che il testo unico malattie rare (legge n.175/2021) costituisce un punto di partenza per la tutela del paziente affetto da malattia rara, ponendo maggiore attenzione sia sul percorso di diagnosi e cura, sia sulla ricerca nell'ambito dei farmaci orfani.

L'articolo 5 (trattamenti con farmaci, dietetici, parafarmaci, galenici e dispositivi medici) è direttamente rivolto ai farmacisti ospedalieri e territoriali e sancisce la necessità di un più rapido accesso alle cure tramite un piano assistenziale personalizzato.

La recente legge n.3 del 11 gennaio 2018 "delega al governo in materia di sperimentazione clinica...", ha centralizzato a valenza nazionale ed istituito ai sensi dell'art 2 presso l'AIFA due centri strategici per gli studi

clinici, quello per le (terapie avanzate e pediatrico) con l'individuazione da parte del ministro della salute dei componenti esperti mediante decreto del MS del 2 marzo 2022;

Tale riforma già attiva da oltre un anno, potrebbe essere un ulteriore passo in avanti nello sviluppo e ricerca di nuovi *trials* clinici in Italia, (anche nel campo delle malattie rare) insieme al riordino dei Comitati Etici territoriali come previsto dai decreti attuativi appena approvati da questo governo.

La ricerca di cui i farmacisti ospedalieri sono parte integrante in tutte le parti del processo di gestione e conduzione dei trial clinici è una ricerca che produce innovazione ed è l'innovazione più importante che funge da stimolo per i ricercatori che hanno come obiettivo nobile quello di allungare la vita di persone malate e di migliorarne la qualità.

Per oltre 40 anni si è operato con un metodo chiamato *closed innovation* focalizzato all'interno di centri di innovazione; **oggi si fa ricerca con un metodo di collaborazione chiamato *open innovation*.**

All'interno di questo sistema, farmacisti ospedalieri insieme agli altri stakeholders partecipano attivamente con partnership pubblica e privata a trial clinici multicentrici all'interno di aziende sanitarie dove gli stessi vengono attivati.

Ci sono circa 17.000 farmaci in sviluppo nel mondo (dato pre-pandemico 2020) ed il **farmacista ospedaliero alla luce del regolamento (UE) n. 536/2014** sulla sperimentazione clinica è un professionista con un ruolo centrale in tale ambito.

Ricordiamo come le norme del nuovo regolamento europeo lo individuano come membro effettivo del comitato etico, **come responsabile delle gestione dei campioni sperimentali , e degli allestimenti dei preparati galenici sperimentali, responsabile delle segnalazioni di reazioni avverse da farmaci (o ADR, dall'inglese Adverse Drug Reactions) e monitoraggio delle stesse**, parte attiva nella verifica dei requisiti tecnici e strumentali in site dove si svolgerà il trial sperimentale e della documentazione pre-istruttoria necessaria all'attivazione della sperimentazione clinica.

Inoltre, dal 1° febbraio 2022 è in vigore un nuovo regolamento europeo e da giugno 2023 sarà ultimata la gestione mista per la presentazione degli studi che potranno essere sottomessi solo nel portale europeo.

Il nuovo regolamento europeo attivo dal 1° febbraio 2022 ha previsto tra le varie novità un solo **referente europeo** per gli stati membri e tempi certi nella valutazione dei trials presentati.

E' importante sottolineare che la performance europea negli ultimi 12 mesi l'Italia è passata dal 5° al 4° posto in Europa come numero complessivo di sperimentazioni presentate ed accettate e **questo è stato possibile**, grazie anche al prezioso contributo del farmacista ospedaliero.



András Süle

(Presidente dell'EAHP)

e Nenad Miljkovic

(Presidente eletto dell'EAHP)

Le malattie rare sono spesso percepite esclusivamente attraverso la parola "raro", che può portare a una falsa impressione e idee sbagliate che, a causa della loro natura "rara", non rappresentano una vera sfida per la salute pubblica. Tuttavia, la realtà è diversa, con un massimo di 36 milioni di persone affette da una malattia rara nell'UE e oltre 30 milioni negli Stati Uniti. Oltre 6.000 malattie rare colpiscono fino al 5,9% della popolazione mondiale, di cui oltre il 70% origina da una malattia genetica e inizia nel periodo infantile.

A seconda della natura delle malattie rare, può interessare solo pochi pazienti o più di 200.000. Indipendentemente dal numero di pazienti affetti da una malattia posteriore, molti di loro hanno a che fare con condizioni potenzialmente letali per le quali per lo più non ci sono trattamenti. Queste condizioni sono definite da una varietà di sintomi e segni a seconda di una malattia e del paziente. Sebbene ogni malattia colpisca un singolo paziente, tutte esprimono preoccupazioni simili e creano sfide simili per ottenere l'accesso a informazioni valide sulla diagnosi e al trattamento di ciascuna di questa malattia rara.

La loro bassa prevalenza ostacola una competenza medica più ampia e una conoscenza più approfondita su come trattare i pazienti e offrire loro un'assistenza adeguata e svolgere ricerche pertinenti che possono aiutare a chiarire i percorsi terapeutici. Inoltre, i pazienti affetti da malattie rare sono spesso disabili e soffrono la mancanza di autonomia dovuta alla natura di una malattia che porta a dolore cronico e stati degenerativi progressivi. Essendo esposti a un'ampia gamma di circostanze della vita legate alla loro malattia rara, i pazienti, e i loro familiari diventano "orfani" dei sistemi sanitari, spesso ricevendo diagnosi errate o subendo ritardi nel trattamento.

Anche se per la maggior parte delle malattie rare non esiste una cura, la cura e il trattamento appropriati possono migliorare la qualità della vita e prolungare l'aspettativa di vita dei pazienti. La comprensione scientifica delle malattie rare continua ad evolversi, con sempre più malattie rare che possono essere diagnosticate attraverso il campionamento biologico. Medici, farmacisti ospedalieri, infermieri e altri operatori sanitari, negli ultimi anni, hanno acquisito maggiori conoscenze sulle malattie rare attraverso le loro reti professionali creando registri/inventario delle malattie rare, condividendo i risultati delle loro ricerche attraverso le reti, promuovendo strategie per le malattie rare e responsabilizzando le organizzazioni dei pazienti.

I medicinali orfani destinati alla diagnosi, alla prevenzione e al trattamento di condizioni potenzialmente letali legate alle malattie rare danno speranza a tutti i pazienti colpiti. Attraverso politiche europee e nazionali, più di 200 medicinali orfani, autorizzati dalla Commissione Europea, oggi, aiutano i pazienti di tutta Europa affetti da malattie rare. I farmacisti ospedalieri lavorano insieme ai colleghi attraverso strumenti opportuni per migliorare l'accesso dei pazienti a diagnosi, informazioni e cure. Le reti virtuali, come la rete di riferimento europea, facilitano lo scambio e il coinvolgimento di tutti gli operatori sanitari, coinvolti nella ricerca e nella discussione sulle malattie rare.



UJHELYI Istvan

(Membro del Parlamento Europeo)
Commissione Santè

Sono nel Parlamento Europeo e faccio parte della commissione sanità. Vengo da una famiglia di medici dove la problematica della salute era sempre presente. Sono Ungherese e in Ungheria c'è una probabilità 3 volte maggiore rispetto agli altri paesi europei quali il Belgio e la Germania di prendersi una infezione dopo un evento chirurgico. Io vorrei cambiare questa situazione! Ho iniziato prima della pandemia a chiedere uno standard minimo all'interno degli ospedali. Ecco perché supporto l'iniziativa degli incentivi europei in sanità.

Inoltre, ho preso parte alla stesura del "position paper" dell'Unione Europea sulla salute). Sotto la mia direzione ho proposto alla rete dell'unione europea che possiede una tavola rotonda permanente sulla salute che coinvolge organizzazioni, personale specializzato, la federazione degli ospedali e l'associazione dei pazienti europei. Mi sono affacciato anche alla problematica delle malattie rare, delle malattie non comunicabili quali diabete e malattie cardiovascolari. Per questi pazienti è importante fare profilassi e soprattutto avere un trattamento appropriato perché il tempo di approccio alla malattia è importantissimo.

Come politico è di mia competenza ispirare regole a livello europeo. Per raggiungere lo scopo della cura di queste malattie dobbiamo affrontarle sia dal punto di vista politico e non politico.

Negli ultimi due anni il parlamento europeo ha affrontato con dibattiti attivi sui temi sanitari e sulla politica di finanziamento ai sistemi sanitari per assicurare a tutti i cittadini europei una buona qualità ed omogeneità delle cure visto anche l'invecchiamento della popolazione europea. Il punto di rottura nel nuovo pensiero è nato all'inizio della pandemia da COVID nel 2019. In Europa questo virus ha messo in evidenza le debolezze dei sistemi nazionali come l'impreparazione, la carenza di strumentazione medica

e personale medico e ogni stato ha individuato le azioni particolari per risolvere questi problemi. Il parlamento e la commissione europea hanno riconosciuto la grandezza dell'evento straordinario e hanno intrapreso delle azioni quali il finanziamento di 37 miliardi di euro per supportare i sistemi sanitari europei investendo in strumenti e nella ricerca di vaccini. Un altro supporto dato dall'Europa ai sistemi sanitari dell'unione è stato attraverso il progetto "Europa per la salute" il quale ha fornito 5.3 miliardi di euro nel budget 2021-2027.

Questo progetto è anche orientato alla cooperazione tra stati europei e il suo finanziamento è di 12 volte superiore a quello passato! Il sistema pubblico sanitario è uno tra le priorità dell'Unione Europea. Inoltre, questo è anche uno strumento per costruire l'unità europea in tutti i campi della sanità. In particolare, l'unione europea ha mosso già qualche passo nel campo delle malattie rare e in quello dei farmaci orfani e molto può essere ancora fatto. E' il tempo di revisionare la legislazione in questo campo al fine di mantenere gli interessi dei pazienti.

Poiché viviamo in costanti cambiamenti con sollecitazioni che abbiamo giornalmente, dobbiamo mantenere l'innovazione in questo campo e definirne l'efficacia. Dobbiamo colmare i fabbisogni medici specialmente nel campo delle malattie rare e capire loro impatto nella società.

La legislazione europea dovrebbe assicurare l'entrata in commercio di nuove efficaci medicine, l'equità al loro accesso e l'economicità di accesso a queste, anche nel caso dei farmaci orfani o trattamenti per malattie rare. Vorrei presentarvi cosa l'UE potrebbe fare in relazione alle malattie rare e ai farmaci orfani. Innanzitutto, potrebbe aumentare i finanziamenti per queste due specifiche aree e in secondo luogo provvedere all'educazione su questi argomenti. Molte malattie rare non sono diagnosticate o non riconosciute perché il personale sanitario non è a conoscenza della loro esistenza.

Tale formazione si può estendere anche al pubblico generale descrivendo i sintomi e mettendolo a conoscenza dei trattamenti disponibili. Infine, l'UE potrebbe facilitare moltissimo l'accesso a questi nuovi trattamenti per i portatori di malattie rare. L'UE potrebbe negoziare il prezzo dei farmaci orfani con le industrie farmaceutiche proponendone una riduzione del

prezzo oppure creare delle opportunità per l'industria farmaceutica dove i pazienti sono disponibili per la loro ricerca ed infine stimolare la collaborazione per alcune malattie rare che essendo talmente rare sono poco conosciute. L'UE potrebbe creare una rete tra tutti i soggetti coinvolti, pazienti, professionisti della salute, ricercatori, associazioni e industrie farmaceutiche nell'affrontare questi temi e condividendo tutte le conoscenze in loro possesso. In questo momento sono in corso negoziazioni su questo campo delle malattie rare. In particolare, si sta creando un momento veloce e sicuro di scambio delle migliori pratiche accessibili al trattamento di queste malattie.

In conclusione, il parlamento sta lavorando per il beneficio di tutti i suoi cittadini ma il parlamento ha bisogno dei professionisti, dei pazienti e di tutti voi per capire i bisogni di salute.



Lecture Magistrali dei Relatori"



Giuseppe Limongelli

(Direttore centro di coordinazione
malattie rare regione Campania)

Il paziente portatore di una malattia rara ha generalmente un quadro clinico complesso e sconosciuto. Per questo si incontrano difficoltà diagnostiche, scarsità di opzioni terapeutiche, scarsità di vie di cura e un decorso progressivo di disabilità. Generalmente ha un'origine genetica con un forte impatto emotivo. In Campania nel 2021 c'erano circa 5 milioni di abitanti di cui 30 mila pazienti con malattie rare di cui 5 mila sono bambini. La rete per le malattie rare è costituito da 11 ospedali. Quali sono stati i passi compiuti nella regione Campania per affrontare le malattie rare: nel 2002 si è costituito il primo gruppo sulle malattie rare, dal 2005 al 2006 si è stabilito il centro di coordinazione sulle malattie rare, nel 2011 si è aperto il registro sulle malattie rare e nel 2012 sono iniziati i primi corsi per medici e operatori sulle malattie rare. Nel 2017-18 è iniziata la riorganizzazione e la mia direzione del centro per le malattie rare, il quale è diventato un punto di riferimento per pazienti operatori e associazioni. Il centro è suddiviso in 5 settori: 1) Centralino di supporto, 2) Linea aiuto nel sociale, 3) Farmaceutico, 4) Telemedicina, 5) Comunicazioni ed eventi.

Due decreti regionali (DR 48 del 2017 e 61 del 2018) hanno sancito che l'obiettivo del centro era di sviluppare un programma a medio termine centrato sulla persona e la sua famiglia con il coinvolgimento di tutti gli interessati tenendo conto dell'esperienza già acquisita in ambito Nazionale ed Europeo.

Quali sono le azioni realizzate in Campania per una corretta governance delle malattie rare?

1) Innanzitutto, l'individuazione delle reti sanitarie per garantire la diagnosi e la gestione dei soggetti con malattie rare. Poi lo sviluppo della rete per le malattie rare prevede la creazione di unità con competenze specifiche per singolo/gruppo di malattia, con un'organizzazione multidisciplinare, e in collaborazione con le strutture territoriali della zona di residenza, con il medico di medicina generale ed il pediatra di famiglia.

Elenco dei presidi campani della rete europea di riferimento (ERN) per le malattie rare:

ERN	Presidi campani accreditati per MR con <i>endorsement</i> per ERN							
	Vanvitelli	Federico II	Santobono	AORN Colli	Cardarelli	AOU Ruggi D'Aragona	ASL Napoli 1 Centro	AO San Pio di Benevento
Haematological (ERN EuroBloodNet)								
Endocrine (Endo-ERN)								
Renal (ERKNet)								
Eye (ERN EYE)								
Hepatic (RARE-LIVER)								
Metabolic (MetabERN)								
Immunological(RITA)								
Malformations(ERN ITHACA)								
Neurological(ERN-RND)								
Neuromuscular(EURO-NMD)								
Pulmonary (ERN-LUNG)								
Cardiac (ERN GUARD-HEART)								
Conn. Tissue (ERN ReCONNET)								
Adult cancers (ERN EURACAN)								
Genetic tumour (ERN GENTURIS)								
ERNICA anomalie congenite ereditarie digerente gastrointestinale								
BOND disturbi ossei								

2) L'attuazione del REGISTRO REGIONALE DELLE MALATTIE RARE E FLUSSO INFORMATIVO dovrà migliorare la copertura e l'efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, in sintonia con i compiti istituzionali. A tal fine è importante adottare tutte le misure necessarie per migliorare la qualità delle informazioni e produrre analisi utili a sostenere gli interventi di sanità pubblica e migliorare la pratica clinica.

- 3) La programmazione di un PDTA: percorso diagnostico terapeutico assistenziale (dgrc 32/2019) e attività del tavolo farmaceutico sulla malattia rara. Le patologie rare o rarissime con esigenze assistenziali specifiche o individuali Reti regionali sono regolate da esperti di certificazione e di prescrizione di modalità di erogazione dei Farmaci Orfani e dei Farmaci di classe C - extra LEA - Off-label (equity, aspetti economici). In ambito del prontuario regionale terapeutico (PTR) il centro partecipa alla definizione dei fabbisogni e delle modalità di erogazione, dei flussi ministeriali e regionali con Decreto dirigenziale n. 183 del 12/04/2023: Istituzione del Tavolo delle Attività Galeniche delle Farmacie Ospedaliere e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie SSR - Definizione del Percorso per la Prescrizione, Preparazione, Distribuzione e Consegna dei Preparati Galenici Destinati ai Pazienti Campani. Nell'ambito del PDTA per le cardiopatie congenite rare regione Campania sono stati individuati i seguenti farmaci: furosemide, indometacina, spironolattone, captopril, enalapril, losartan, carvedilolo e warfarin.

Nell'ambito dei FARMACI INNOVATIVI vorrei presentare il caso Voretigene Neparvovec discutendo il suo accesso e la programmazione che si è fatta in Regione Campania.

IL CONTESTO: Nella Regione Campania, il "Centro Malattie Oculari Rare" dell'azienda Ospedaliera Universitaria "Luigi Vanvitelli" di Napoli è uno dei membri italiani della rete di riferimento europea ERN-EYE ovvero la rete di riferimento europea sulle malattie degli occhi. LA TERAPIA: Una recente terapia genica orfana basata su voretigene neparvovec autorizzata dall'EMA nel 2018 per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria causata da mutazioni bialleliche RPE65 confermate e che hanno sufficienti cellule retiniche vitali (amaurosi congenita malattia di Leber e malattia di Leber precoce retinite pigmentosa all'esordio). Viene eseguita una singola somministrazione per occhio nello spazio sottoretinico. A fine 2020 il farmaco è stato ammesso a rimborso dall'AIFA, che ne ha riconosciuto anche la piena innovazione per 36 mesi.

Infine, il centro si è dedicato alla FORMAZIONE SCOLASTICA e i destinatari della formazione sono stati i professionisti, i pazienti e le loro associazioni, le persone coinvolte nell'assistenza (caregiver, familiari, volontari). È opportuno che i piani formativi sulle malattie rare siano programmati a tutti i livelli del sistema (ASL, ospedali, istituti di ricerca) e per tutti gli operatori sanitari e sociosanitari, attraverso alcuni interventi prioritari: sostenere lo sviluppo di linee guida diagnostiche e terapeutiche e garantire la diffusione e l'implementazione delle linee guida già esistenti, disponibili anche a livello internazionale.

In conclusione, la definizione di percorsi strutturati per i pazienti affetti da malattie rare la Rete di Formazione e Informazione, i PDTA con Multidisciplinarietà il Registro dati per lo screening neonatale con risonanza magnetica, la Comunicazione e dialogo tra il case manager (MGP, PLS) e il manager della malattia (DM) per una corretta gestione e governance del paziente sono elementi fondamentali gestiti dal nostro centro.



Simone Boselli

(Direttore di EURORDIS)

In questa comunicazione prenderò in considerazione i seguenti argomenti: 1) Cosa sono le Malattie Rare (MR) 2) L'organizzazione societaria di pazienti portatori di malattie rare (Eurordis) 3) Strategie Europee per il controllo delle malattie rare 4) Le reti Europee di riferimento, 5) Strategie di ricerca per le malattie rare, 6) Politiche attuali e future per i pazienti portatori di malattie rare, 7) Rare2030 e tabella di marcia verso una nuova strategia Europea per le malattie rare.

Cosa sono le Malattie Rare

Si stima che in Europa circa 30 milioni di persone soffrano di malattie rare (MR) ovvero 4 ogni 10000 abitanti. Colpisce almeno il 4% della popolazione durante la propria vita. Sono stimate circa 6000 tipi ben distinte di MR. Il 70% di queste ha inizio nell'età pediatrica, il 72% è di tipo genetica mentre il restante 28% è di tipo non genetico e racchiude tipologie di cancro rari, di rare malattie infettive e di rare malattie di immunodeficienza.

Le MR sono malattie croniche, progressive, degenerative, disabilitanti e frequentemente pericolose per la vita del paziente.

I pazienti portatori di queste MR sono pochi così come gli esperti di queste malattie. Infatti, generalmente sono distribuiti geograficamente in modo sparpagliato e spesso isolato. Questo fatto porta ad una difficoltà di diagnosticare correttamente queste malattie e spesso aspettano diversi anni prima di essere diagnosticate correttamente. Le informazioni essenziali su queste MR sono scarse, le risorse sono limitate e soprattutto c'è una carenza di trattamento oltre alla possibilità di accesso alla cura adeguata. La ricerca in questo campo è frammentata così come l'informazione su di essa. C'è un forte impatto sociale e marginalizzazione di pazienti affetti da queste MR sia da parte della società che da parte del SSN. Per questo motivo il supporto sociale a questi pazienti e alle loro famiglie è di fondamentale importanza per dare loro la possibilità di affrontare queste malattie.

Se si analizza in modo particolare l'impatto sociale si osserva che 7 su 10 pazienti e loro assistenti riducono o fermano la loro attività professionale in seguito a queste MR. Per almeno due terzi del personale che organizza l'assistenza a questi pazienti l'impegno giornaliero è di almeno 2-3 ore di gestione delle manutenzioni giornaliere. Di ancora più importanza è che le persone con queste MR si sentono tre volte più depresse rispetto alla popolazione generale.

L'organizzazione societaria di pazienti portatori di malattie rare (Eurordis)

Eurordis, un'organizzazione di pazienti con malattie rare (MR), aiuta i pazienti e le loro famiglie ad interagire tra di loro e a far incontrare le loro esigenze con i vari attori coinvolti nella gestione clinica organizzativa delle MR. Inoltre, Eurordis cerca di stimolare la ricerca, le politiche sanitarie a favore di pazienti portatori di MR. Ad Eurordis appartengono più di mille organizzazioni di pazienti provenienti da 74 paesi del mondo e da 27 stati Europei. In particolare, sono presenti 57 associazioni nazionali di pazienti di MR e 77 federazioni di organizzazioni nazionali ed internazionali su specifiche MR. Fondata ne 1997 ha un budget di 6 milioni di euro con 50 membri di personale e uffici a Parigi, Brussels e Barcellona. Il volontariato è presente e conta più di 480 persone.

Sedi dove è presente Eurordis

Eurordis, un'organizzazione di pazienti con malattie rare (MR), aiuta i pazienti e le loro famiglie ad interagire tra di loro e a far incontrare le loro esigenze con i vari attori coinvolti nella gestione clinica organizzativa delle MR. Inoltre, Eurordis cerca di stimolare la ricerca, le politiche sanitarie a favore di pazienti portatori di MR. Ad Eurordis appartengono più di mille organizzazioni di pazienti provenienti da 74 paesi del mondo e da 27 stati Europei. In particolare, sono presenti 57 associazioni nazionali di pazienti di MR e 77 federazioni di organizzazioni nazionali ed internazionali su specifiche MR. Fondata ne 1997 ha un budget di 6 milioni di euro con 50 membri di personale e uffici a Parigi, Brussels e Barcellona. Il volontariato è presente e conta più di 480 persone.

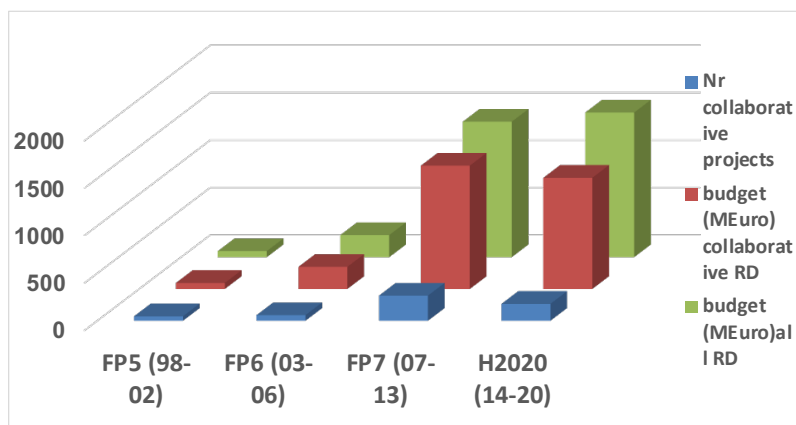
Se dei progressi sono stati fatti nel campo delle malattie rare, questo è dovuto alle politiche di riconoscimento delle comunità dei pazienti, nell'incentivare la legislazione sulle MR, dare stimolo a collaborazioni europee, allo stimolo di piani nazionali sulle MR, sviluppare registri nazionali delle MR, divulgare i centri dove trovare esperti di MR attraverso una rete di conoscenze ed infine di istituire programmi di ricerca europea sulle MR.

Le reti Europee di riferimento

Come si è accennato sopra un punto critico è la creazione delle reti Europee di riferimento. Queste cercano di migliorare l'accesso alla diagnosi e al trattamento della MR provvedendo alla alta qualità del sistema sanitario per i pazienti affetti creando le condizioni per una maggior concentrazioni di risorse e capacità di riconoscere queste MR. Queste reti di riferimento sono centri con esperienza sulle MR, hanno un sistema sanitario in grado di supportare questi pazienti con laboratori di analisi che sono organizzati per dare risposte a pazienti provenienti da tutta Europa. Il concetto che sta dietro a queste reti è che le competenze viaggiano tra i confini piuttosto che far viaggiare i pazienti.

Strategie di ricerca per le malattie rare

Dal 2007 l'Unione Europea ha finanziato la ricerca con più di 2.4 miliardi di euro che hanno portato a più di 440 progetti multinazionali di ricerca sulle malattie rare. Nel seguente grafico si può vedere l'andamento dei finanziamenti europei per le malattie rare.



Nell'ambito delle reti europee delle malattie rare nel quadriennio 2019-2023 l'Unione Europea ha sovvenzionato la ricerca per 55 milioni di euri sulle quattro strategie principali: Fondi per la ricerca, accesso ai dati e ai servizi per la ricerca, nella capacità di costruire reti e nell'accelerazione di trasformare la ricerca in terapia.

Politiche attuali e future per i pazienti portatori di malattie rare

Le politiche attuali per i pazienti portatori di malattie rare si concentrano attualmente su tre fronti: 1) Nella revisione della legislazione farmaceutica generale 2) nella revisione della legislazione Europea sui prodotti medicinali orfani e 3 sui prodotti medicinali ad uso pediatrico. In particolare, sono stati proposti 50 atti legislativi e non legislativi che hanno portato alla formulazione della direttiva Farmaceutica 2001/83 al regolamento EMA del 2004 (746/2004) alla direttiva sui farmaci orfani (141/2000) e infine alla direttiva Pediatrica (1901/2006). In uscita è la direttiva sullo spazio europeo dei dati sanitari che darà un maggior controllo dei dati sanitari al paziente, definirà lo standard dei sistemi di registrazione dei dati medici e infine creerà una base di dati per la ricerca sulla salute. Per quanto riguarda le azioni non legislative si vuole ricordare il pilastro europeo sui diritti sociali del 2017, la strategia europea sulle persone con disabilità (2021), la strategia europea sulle cure (2022) e il partenariato europeo sulla ricerca sulle malattie rare (2023).

Rare2030 e tabella di marcia verso una nuova strategia Europea per le malattie rare

Quali sono le azioni europee di cui si ha bisogno nel campo delle MR? Si riportano tre richieste da parte di pazienti provenienti da paesi europei: 1) in Grecia si devono creare centri di supporto con un gruppo multidisciplinare in grado di riconoscere ogni MR per i bambini. La Sig.ra dice che ha impiegato 13 anni a trovare uno specialista che sia stato in grado di dare al figlio una buona qualità di vita. 2) In Austria Maria ha una malattia genetica progressiva e vorrebbe più opzioni di trattamento e cura specialmente dal punto di vista emozionale per aumentare la sua stima personale anche se la sua malattia non è curabile, 3) Natalia dalla Polonia fa sapere che non ci

sono specialisti e non c'è aiuto finanziario da parte del governo. Non esiste empatia e non c'è capacità di comprendere il loro disagio.

Queste richieste dovrebbero rappresentare una tabella di marcia verso la quale l'Europa dovrebbe guardare.

Infatti, Eurordis fa sapere che il 95% delle malattie rare sono ignorate in termini di ricerca e mancano di opzioni terapeutiche efficaci, il 50% dei pazienti con MR non ha ancora una diagnosi molecolare confermata, 4 anni sono il tempo medio per essere diagnosticato di una malattia rara e nel 52% dei pazienti con MR si traduce in un grave impatto sulla qualità della loro vita quotidiana.



Prof. Armando Magrelli

(EMA, Vice-direttore comitato prodotti medicinali orfani)

Il regolamento del parlamento europeo No141/2000 e il rapporto del consiglio dei prodotti medicinali orfani (COMP) del 16 dicembre 1999 dispongono dei criteri per l'assegnazione di tale dicitura "farmaco orfano", definiscono i ruoli del COMP, definiscono le procedure necessarie al loro riconoscimento e descrivono gli incentivi da somministrare alle aziende per la produzione di farmaci orfani. Questi regolamenti sono sotto revisione.

Inoltre, il regolamento della commissione europea No 847/2000 del 27 aprile 2000 getta le basi per determinare i criteri per la designazione di un farmaco come orfano, definisce il concetto di prodotto simile e sul concetto di superiorità clinica di questo.

Se andiamo a vedere i criteri di assegnazione di farmaco orfano si osserva che la prevalenza della malattia deve essere bassa (malattia rara) e per cui il ritorno dell'investimento aspettato è basso da parte delle industrie farmaceutiche. (art 3.1 del N=141/200). Infatti, la condizione medica che colpisce i pazienti per essere definita una malattia rara non deve essere più di 4 casi ogni 10.000 abitanti in una popolazione di circa 250.000 persone. Inoltre, senza gli incentivi è improbabile che il farmaco produrrà profitti da giustificare l'investimento. La malattia deve essere grave per la vita o che causa una disabilità cronica. Inoltre, lo sponsor deve stabilire che il prodotto abbia un beneficio significativo sulla malattia.

Ma quali sono gli incentivi per la produzione dei farmaci orfani? Una significativa riduzione delle tasse di sottomissione del dossier se non addirittura la sospensione di queste, 10 anni di esclusività sul mercato e se il farmaco è diretto a pazienti pediatrici avrà un'estensione di altri due anni. L'esclusività protegge la produzione di farmaci simili con strutture simili e meccanismi di azione simile. Ci sono tre deroghe: lo sponsor accetta la produzione di sostanze simili con meccanismo di azione simile, carenza del farmaco in questione ed infine la superiorità clinica. L'autorizzazione all'immissione sul mercato è esteso a tutti i membri della comunità europea e agli affiliati.

Nella tabella sottostante si può osservare che il 65.4% di molecole sottomesse (176/269) hanno ricevuto l'approvazione da parte europea nel 2022.

	2000- 2005	2006- 2010	2011- 2015	2016- 2020	2021	2022	TOTAL
Sottomissioni	548	686	1151	1293	251	269	4198
Opinione positiva del COMP	348	500	759	790	175	176	2748
Designazione di farmaco orfano da parte dell'Unione Europea	343	485	768	786	170	182	2734
Mancata Designazione di farmaco orfano da parte dell'Unione Europea	8	6	9	12	1	3	39
Ritiro delle domande da parte degli sponsor	150	144	313	456	69	77	1209

Se poi si analizza il tipo di impresa che effettua una sottomissione dei dossier sui farmaci orfani sono grandi industrie per oltre il 70% mentre solo un 20-30% sono piccole e medie imprese.

Per quanto riguarda il tipo di malattia, negli anni 2018-22 solo tra il 10 e il 20% di farmaci che sono stati prodotti sono stati destinati a nuove condizioni patologiche per il resto sono per condizioni già note.

Per gli anni 2021-22, l'88% dei dossier presentati sono stati per terapie farmacologiche ad alto valore tecnologico.

Se si va a vedere in dettaglio il 62% dei medicinali sono stati presentati per malattie genetiche congenite e familiari, il 29% per disordini del sistema nervoso centrale ed il 22% per malattie del sangue e del sistema linfatico.

Per quanto riguarda il rapporto medicine prodotte per malattie che si sviluppano nello stadio adulto di un uomo rispetto a quelle che avvengono

in età pediatrica si osserva che nel periodo 2018-22 tra il 73 e il 78% sono per entrambe le età e tra il 4 e il 9% sono solo per l'età pediatrica.

La prevalenza dei medicinali disegnati per condizioni orfane nel periodo 2018-22 va da il 44% ed il 38% per condizioni che si osservano tra 1 e 3 pazienti ogni 10000 abitanti, mentre solo tra il 9% ed il 21 per condizioni con più di 3 pazienti su 10000 abitanti. Il resto tra il 41% ed il 46% è per condizioni che si osservano in meno di 1 paziente su 10000 abitanti.

Sempre nel periodo 2018-22 tra il 5% ed il 24% dei prodotti medicinali sono stati autorizzati al commercio come farmaci orfani mentre tra il 6 e il 28% hanno avuto il riconoscimento di farmaco orfano e immessi in commercio.

Se andiamo a vedere il tipo di autorizzazione, per le malattie congenite il 9% dei nuovi farmaci appartenevano alle terapie geniche, il 21% a biologici quali proteine, il 3% ad anticorpi monoclonali mentre il 43% a molecole chimiche di vario genere.

In conclusione, delle 231 autorizzazioni all'immissione in commercio autorizzate nel periodo 2018-22, a 46 prodotti è stata data l'estensione di indicazione.



Prof. Stanislao Rizzo

(Ospedale Gemelli, Roma)

L'oftalmologia è una delle specialità mediche dove la terapia genica per una malattia rara è approvata ed attualmente applicata. Una di queste è l'Amaurosi congenita di Leber correlata al gene RPE65. È presente in 1 caso su ogni 200.000 persone e porta a cecità.

L'amaurosi congenita di Leber (LCA) è una famiglia di distrofie retiniche congenite che provocano una grave perdita della vista in tenera età. I pazienti di solito presentano nistagmo, risposte pupillari lente o quasi assenti, acuità visiva gravemente ridotta, fotofobia e ipermetropia elevata. È la distrofia retinica più grave che causa cecità nella maggior parte dei casi entro l'età di 1 anno. La malattia fu descritta per la prima volta da Theodor Karl Gustav von Leber (29 febbraio 1840 - 17 aprile 1917) nel 1869.

L'attività del prodotto del gene RPE65 rappresenta un passo fondamentale per la sintesi della vitamina A (11-cis-retinica) che è essenziale per i bastoncini e la foto trasduzione dei fotorecettori del cono.

Le mutazioni nel gene RPE65 portano alla progressiva degenerazione delle cellule foto recettrici retiniche nei bambini. È una delle principali cause dell'amaurosi congenita di Leber e di una piccola percentuale di casi di retinite pigmentosa. La cecità notturna o la difficoltà di adattamento alle condizioni di oscurità fin dalla prima infanzia sono un sintomo importante. Altre caratteristiche includono movimento involontario degli occhi (noto come nistagmo), ridotta nitidezza visiva centrale (acuità visiva) e perdita della visione periferica di gravità variabile. Nonostante le difficoltà a vedere al buio, i bambini possono ancora conservare una certa capacità visiva in ambienti luminosi fino all'inizio dell'adolescenza prima di un successivo progressivo deterioramento, ma questo può variare tra i pazienti e tra le famiglie.

La terapia genica in generale può essere di quattro tipi:

1) Terapia genica di aumento; la patologia dipende da un singolo gene.

In questo caso si procede al trasferimento di un gene funzionale per sostituire uno non funzionale. Grazie al trasferimento è possibile compensare la produzione (o migliorare l'efficacia) di una proteina mancante (Malattie rare a cui si applica la terapia genica di aumento: Retinite pigmentosa, coroideremia, acromatopsia, neuropatia ottica ereditaria di Leber, sindrome di Usher, retinoschisi X-linked e malattia di Stargardt)

- 2) Terapia genica di addizione; Ideale per patologie complesse con coinvolgimento di diversi geni e fattori ambientali. Il tessuto del paziente diventa una fabbrica biologica (AMD umida e secca)
- 3) Terapia genica di inibizione; tipica in oncologia. Solitamente utilizzata in combinazione:
 - Prima si usano gli AAV per la riduzione e soppressione del gene bersaglio
 - poi in un secondo tempo si usano gli AAV per aggiungere il gene corretto.
- 4) Terapia genica mirata; tipica in oncologia. Due meccanismi diversi vengono usati:
 - il primo si tratta di un inserimento di DNA tossico
 - il secondo attraverso l'uccisione da parte del sistema immunitario.

Recentemente è stata introdotta la tecnica del "Gene editing". Il sistema "CRISPR/Cas9", recentemente sviluppato, consente la modifica in vivo di una specifica sequenza di DNA all'interno del genoma. Grazie alla sua precisione, questo approccio potrebbe avere una vasta gamma di usi nel campo della terapia genica.

Il 18 dicembre 2017 la Food and Drug Administration Americana ha approvato la terapia genica a base di voretigene neparvovec per trattare bambini e adulti con una forma ereditaria di perdita della vista che può portare a cecità.

Voretigene neparvovec utilizza il vettore virale adeno-associato sierotipo 2 (AAV2) che porta una copia funzionale del gene RPE65 nell'epitelio pigmentato retinico (RPE) per compensare la mutazione del gene RPE65.

Perché l'occhio è adatto ad una terapia genica? Quattro sono i motivi principali: 1) Gli occhi sono un compartimento separato dal resto del

corpo. 2) Lo scudo parziale del sistema immunitario garantisce un rischio ridotto di distruzione del vettore (virus) che trasporta la terapia. 3) Quando un vettore virale viene iniettato nell'occhio esiste un limitato rischio di risposta immunitaria acuta e di diffusione sistemica. 4) Facile accesso al sito che richiede la somministrazione del gene tramite iniezione (iniezione intravitreale, supracoroidale).

Infine, e' facile osservare gli effetti della terapia attraverso analisi di immagini tomografiche di coerenza ottiche.

L'importanza dei farmaci orfani e' messa in evidenza dall'esperienza all'ospedale Gemelli con bambini affetti da Amaurosi congenita di Leber, dopo l'assunzione di una terapia genica (voretigene neparvovec) sono ritornati ad una normale attività della loro vita.

In questa tabella sono riportati i quattro casi trattati al Gemelli (Pazienti con mutazione biallelica di RPE65: Coorte e status (30 aprile 2023).

Paziente	Data chirurgia	Età	Sesso	Visione	Mesi dalla terapia genica	Visite di controllo	TOTAL
2452 001	RE - 19/05/2021	43	F	Movimento mani	23	7	Il paziente lamentava uno scotoma centrale dopo l'intervento chirurgico. La sua l'acuità visiva è rimasta sostanzialmente invariata con percezione temporizzata del movimento della mano. La FST ha mostrato una media di miglioramento significativo della visione mediata dai bastoncelli.
2452-002	RE - 21/10/2021 LE - 02/12/2021	8	M	RE - 0.02 LE - 0.02	RE - 18 LE - 15	7	Miglioramento significativo della migliore acuità visiva corretta (OD: 0,05; Sistema operativo: 0,05; OO: 0,1), visione e visuale con bastoncelli e coni FST Campo. I questionari sulla qualità della vita mostrano un alto grado di soddisfazione.
2452-003	RE - 17/02/2022 LE - 23/06/2022	3	F	RE - 0.01 LE - 0.01	RE - 14 LE - 10	5	Miglioramento significativo dell'acuità visiva in entrambi gli occhi (OD: 0,25 e sistema operativo: 0,05). I suoi genitori notano miglioramenti nelle attività di routine quotidiana
2452-004	RE - 23/03/2022	58	M	Percezione luce	13	4	Nessun beneficio soggettivo e oggettivo. Acuità visiva, valori FST e profilo retinico invariati rispetto alla visita basale.



Daniela Scala

Farmacista, AORN "A. Cardarelli" Napoli

L'opera "*Il Castello – L'impatto di un libro*" di Jorge Méndez Blake si presta bene come metafora della malattia e della comunicazione.



L'impatto di un libro è un'opera realizzata nel 2007 da un'artista messicano, il suo nome è Jorge Mendez Blake.

Qualche anno fa è diventata virale sul web e da allora è stata condivisa da milioni di profili. Il nome ufficiale dell'installazione è "*El Castillo*", traduzione in spagnolo de "*Il Castello*", romanzo di Franz Kafka. Il titolo "*L'impatto di un libro*" è stato deciso dalla rete che, proprio attraverso la condivisione da parte di milioni di utenti, ne ha modificato quello originario.

In ogni esibizione (Città del Messico, Parigi, Venezia, Aspen e Istanbul) il muro viene costruito impiegando mattoni locali (5000, senza cemento o altro, solo poggiati), mentre il libro utilizzato è sempre lo stesso: sotto il punto di rottura dell'ordine, a scompaginare la giusta disposizione di forme e pesi e a mettere a rischio la stabilità del muro, c'è una copia de "*// castello*" di Kafka.

È come se i mattoni sobbalzassero per la sorpresa, abbandonassero la loro posizione originaria, inclinandosi quel tanto che basta per alterare l'inamovibile ortogonalità della costruzione. Il terreno in muratura – in corrispondenza dell'epicentro – viene solcato da una faglia, un punto di rottura, che è conseguenza de *L'impatto di un libro*.

Il libro potrebbe provocare la distruzione del muro ma anche solo il riassetto del muro che acquista una nuova stabilità.

Ma torniamo all'opera e nel caso specifico al libro per continuare la metafora della metafora; il libro possiede un paradossale potere distruttivo: lascia sull'epidermide del sistema una cicatrice che ferisce ma solo per guarire e che distrugge ma unicamente per ricostruire.

È l'artista stesso, infatti, ad affermare che "scrivere è costruire": il libro è elemento edile tanto quanto il mattone, con il quale si possono costruire torri da cui vedere orizzonti inesplorati, ponti che mettono in comunicazione territori sconosciuti, "Leggere è creare", aggiunge ancora Méndez Blake.

Si distrugge un muro per costruire qualcosa di nuovo e di diverso, per creare una nuova costruzione, un nuovo edificio. Che non sarà mai identico a prima ma che conserverà qualche elemento vecchio e ne avrà di nuovi.

Che cosa c'entra questo con la malattia e la comunicazione?

Il libro può essere visto come la malattia che irrompe nella vita mettendo a repentaglio il sistema di vita dell'individuo ma allo stesso tempo il libro ha la capacità di creare, costruire nuovi equilibri, nuovi assetti.

La malattia non è solo danno biologico ma ha un impatto su tutti gli aspetti della vita del paziente e della famiglia, ancor di più se parliamo di malattie rare. Possiamo parlare di rottura autobiografica.

Riporto la narrazione di una paziente affetta da Sindrome di Sjogren, una patologia rara nella sua forma primaria e sistemica. E' tratta da un testo "Dietro la Sindrome di Sjögren" (2009) a cura di Lucia Marotta responsabile dell' A.N.I.Ma.S.S. (Associazione Nazionale Italiana Malati Sindrome di Sjögren)¹

Una mattina di un giorno di ottobre...

Spesso sognavo di come un giorno sarebbe cambiata la mia vita, vivevo di sogni, mi immaginavo in posti bellissimi...bene un giorno è davvero avvenuto il cambiamento, ma nulla di ciò che avevo immaginato...

Una mattina di un giorno di ottobre 2008 mi viene diagnosticata la Sindrome di Sjogren, una malattia rara che ha modificato il mio modo di vivere sotto tutti i punti di vista, distruggendo quelle che erano le mie illusioni, i miei desideri, i miei sogni e i miei progetti, facendomi andare incontro a numerose difficoltà.

Ancora oggi, a distanza di un anno dalla mia diagnosi, vivo aggrappata ad un muro: "Il Muro della Speranza"

La narrazione della malattia (quindi la stessa malattia narrata, il libro,) può rappresentare lo strumento che consente un lavoro riparativo e di costruzione di una nuova identità come riporta Artur Frank in questo articolo dove già nel lontano 2006 si parlava di narrazione sui farmaci².

Libro come malattia ma libro anche come strumento di ricostruzione come narrazione o storia di cura

"Scrivere è costruire" e "leggere è creare" dice l'artista e qui ci avviciniamo al potere riparativo della scrittura o più in generale della narrazione come strumento di ricostruzione. E come la narrazione abbia il potere di trasformare l'esperienza della malattia sia in senso biomedico che esistenziale.

Riporto la testimonianza di Alessandra una giovane donna affetta da*neurofibromatosi di tipo 2. Questa malattia porta alla nascita di tanti tumori benigni, che se diventano di grandi dimensioni sui nervi vanno asportati.*

Nella neurofibromatosi di tipo 2 crescono sui nervi acustici e nella maggior parte dei casi si diviene completamente sordi... Per questa patologia Alessandra racconta che ha subito due grandi interventi uno in Germania e l'ultimo in Francia, entrambi con un post-operatorio molto impegnativo. Mentre con il primo ha conservato una ridotta capacità di udire con il secondo si è ritrovata sorda. Alessandra scrive: Si è vero anche in Germania dove ho fatto la prima operazione con il prof. Samii il post intervento non è stato semplice, ma avevo anche molte distrazioni che mi rendevano felice in quei momenti: prima di tutto la musica. La musica mi salvava quando soffrivo di nausea, quando ero triste. Mi dava la carica necessaria che in Francia purtroppo non ho avuto. Ma appena tornata a casa, dopo un periodo di degenza in clinica per la riabilitazione, ripresi a fare quello che mi piaceva di più: scrivere il mio romanzo. Notai una cosa buffa, la scrittura mi procurava le stesse emozioni della musica, solo che con questa ero io l'autore. La scrittura in buona sostanza mi ha salvato la vita. I miei libri e i miei articoli. Anche questa relazione (questo racconto della sua esperienza) mi sta salvando. Tutto ciò che sprigiona amore può salvare la vita...

Perché è importante la narrazione in ambito sanitario?

Perché qualsiasi sia la narrazione, essa deve fornire una migliore spiegazione e un senso di coerenza a ciò che sta accadendo al paziente. Narrare una storia è una strategia fondamentale che tutti gli uomini, non solo i pazienti, hanno individuato nel corso dei secoli per riconnettere ciò che è stato improvvisamente e brutalmente scombuscolato, nonché per far fronte all'imprevisto e dunque anche alla sofferenza che da tale imprevisto può scaturire. Chi davvero ascolta una storia di malattia e risponde narrativamente ad essa non può essere passivo, ma un soggetto che partecipa attivamente nella costruzione del racconto dell'esperienza di malattia, la storia si co-costruisce.

La narrazione, in forma orale o scritta, può offrire uno strumento prezioso al malato per risignificare questa esperienza traumatica ed aiutarlo a ricostruire la nuova identità che ne scaturisce. È un potente strumento per ritrovare coerenza in noi stessi e ciò che ci accade, Per ridare senso ad una vita che sembra averlo del tutto perso, per ritrovare una propria identità stabile se pure diversa³.

Attraverso il racconto, infatti, noi cerchiamo di ritrovare un ordine laddove la malattia aveva seminato il caos, di ridare un senso alla nostra vita, di ridisegnare l'identità.

Per queste ragioni il racconto è uno strumento indispensabile non solo per trovare conforto, partecipazione, aiuto e consiglio, ma in modo più profondo soprattutto per definire insieme agli altri la nostra identità, ritrovando un senso alla nostra vita e ai diversi progetti che con la malattia devono essere rivisti.

Quando parlano di narrazioni inevitabilmente parliamo di medicina narrativa

Che cosa è?

L'espressione "medicina narrativa" (MN) è stata coniata dalla dott.ssa Rita Charon, uno dei fondatori di questo movimento, che ha iniziato a svilupparsi negli USA intorno agli anni '90 in risposta alla percezione del distacco e dell'eccessivo tecnicismo nella pratica medica. Rita Charon voleva esplorare nuovi modi in cui la pratica medica poteva diventare più "umana" e portare ad una maggiore soddisfazione nei rapporti sia per i medici che per i loro pazienti.

Defini formalmente la "medicina narrativa" come la medicina praticata con "competenza narrativa", cioè *"la competenza di riconoscere, assorbire, metabolizzare, interpretare, ed essere mossi dalle storie di malattia:... aiuta medici, infermieri, operatori sanitari... a migliorare l'efficacia delle cure sviluppando la capacità di attenzione, riflessione, rappresentazione ed affiliazione con i pazienti ed i colleghi"*^{4,5}. La MN si colloca nell'ambito delle Medical Humanities che sono un insieme di discipline che si avvale del contributo delle scienze umanistiche, delle scienze sociali e delle arti espressive³. Esse integrano la conoscenza scientifica del corpo con la conoscenza umanistica delle esperienze del malato nell'ambito della propria storia personale, partendo dalla definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità che la salute non è solo un benessere fisico ma anche psicologico e sociale. Per questo le Medical Humanities insistono su tutte le dimensioni della persona per mettere in pratica una "buona medicina" e si rivolgono a tutti gli operatori della salute⁶.

La MN arriva in Italia con la Consensus Conference del 2014 durante la quale L'Istituto Superiore di Sanità e il Centro Nazionale per le Malattie Rare emanano le *"Linee di indirizzo per l'utilizzo della medicina narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le **malattie rare** e cronico-degenerative"* ...Non è un caso! Sono situazioni in cui il paziente è particolarmente fragile e vulnerabile.

...Con il termine di Medicina Narrativa si intende una metodologia d'intervento clinico-assistenziale basata su una specifica competenza comunicativa... E...La narrazione è lo strumento fondamentale per acquisire, comprendere, e integrare i diversi punti di vista di quanti intervengono nella malattia e nel processo di cura. Il fine è la co-costruzione di un percorso di cura personalizzato e condiviso (storia di cura)...?

Far proprio il paradigma narrativo non significa rigettare i principi dell'Evidence-Based Medicine (EBM), ma vuol dire imparare ad insinuare le evidenze scientifiche nella storia del singolo paziente e dell'operatore sanitario. La definizione data dai suoi padri fondatori è la seguente: *"l'uso coscienzioso, esplicito e giudizioso delle migliori prove scientifiche disponibili nel prendere decisioni riguardo i singoli pazienti"*. La EBM integra la competenza clinica individuale con le migliori prove cliniche esterne fornite da una ricerca sistematica e con i valori e le preferenze del paziente⁸. Per soddisfare questo ultimo requisito è necessario raccogliere le narrazioni dei pazienti. L'EBM, infatti, rappresenta lo strumento metodologicamente migliore per trasferire nella pratica clinica i risultati della ricerca e per trovare il meglio dell'efficienza clinica in letteratura, ma diventa insufficiente nella fase di trasferimento, che non può prescindere dalla malattia vissuta dal singolo paziente, cioè dalla sua storia così come non può prescindere dal vissuto dell'operatore sanitario. Per queste ragioni, la MN richiede un'attenzione congiunta e il coinvolgimento multidisciplinare di *"quanti intervengono nella malattia e nel processo di cura"*, cioè nelle relazioni di cura, compreso il farmacista, parte del grande mondo della Medicina, della Salute, della Sanità. Per rendere esplicita la partecipazione attiva del farmacista ai processi di cura, è stato introdotto il termine Farmacia Narrativa la cui definizione più immediata è la seguente: *...E' la narrazione di pazienti o di altri professionisti della salute in riferimento al trattamento terapeutico che è il mezzo più evidente e pronto della cura...*, seguita da un'altra accezione:

...La narrazione del farmacista, che si interfaccia con la propria professione, con altri farmacisti, con i pazienti e con i professionisti tutti della salute...⁹.

La Farmacia Narrativa non si oppone alla MN, anzi ne fa parte; infatti, quando si parla di metodologia della narrazione sarebbe più corretto parlare di Sanità Narrativa con tutte le sfaccettature del caso, che variano con il variare del professionista della salute: medico, infermiere, tecnico, farmacista e così via, dove la narrazione fa da collante. Il termine "Sanità Narrativa", infatti, permette di ripensare alla narrazione come strumento utile non solo per l'incontro tra medico e paziente, ma anche per comprendere tutti i differenti ruoli che lavorano nell'ambito della cura e agevola il miglioramento dei percorsi di cura e la qualità assistenziale. La MN, quindi, è una pratica clinica che appartiene sempre più a tutti i professionisti della salute, perché permette di integrare la componente dell'umanizzazione delle cure e quella relazionale alle competenze più strettamente cliniche. Questo significa sfruttare meglio le potenzialità di ogni professionista della salute di dare cure efficaci e realmente rispondenti alle richieste di chi è curato¹⁰.

....Con il termine di Medicina Narrativa si intende una metodologia d'intervento clinico-assistenziale basata su una specifica competenza comunicativa...

Come acquisire questa competenza? Che possiamo chiamare competenze comunicativo-relazionali (Counselling) o anche competenza narrativa ma ancor meglio postura narrativa? Il termine postura richiama inevitabilmente il fatto che entriamo in una situazione con un corpo e che ogni nostra azione ha origine da un corpo che gioca sempre un ruolo nel nostro esserci nel mondo; non si può prescindere da questo presupposto soprattutto in ambito sanitario e specialmente in un ambito così delicato e vulnerabile come quello delle malattie rare.

Come acquisire questa postura narrativa? Di quali elementi, qualità si ha bisogno per costruire una postura narrativa? La costruzione di una postura è possibile con percorsi formativi narrativi di tipo laboratoriali, basati sulle esperienze, sul loro racconto e su riflessioni sistematiche.

Tutti noi abbiamo una nostra postura più o meno esplicita; ogni laboratorio formativo passa attraverso questi tre momenti: divenire consapevoli della nostra postura, decostruzione di questa postura, costruzione di una postura narrativa.

Per Luigina Mortari una postura per una cura sufficientemente buona richiede: "recettività, responsività, disponibilità emotiva e cognitiva, empatia, ascolto, passività attiva, riflessività, sensibilità (il sentire nella cura), competenza tecnica e cura di sé¹¹. Possiamo aggiungere capacità narrative, nel senso della Charon, dialogiche ed autoconsapevolezza di sé.

E' solo attraverso l'adozione di una postura narrativa, che cooperiamo alla costruzione di una nuova identità che contempra altri ruoli oltre quello di malato così come previsto dal modello biomedico; un'identità che tenga conto allo stesso modo di tutti gli aspetti costituenti ogni singolo individuo che vanno oltre la dimensione biomedica.

Bibliografia

1. Marotta L. Dietro la Sindrome di Sjögren. Verona. A.N.I.Ma.S.S. (Associazione Nazionale Italiana Malati Sindrome di Sjögren) 2009
2. Bissell P, Ryan K, Morecroft C. Narratives about illness and medication: a neglected theme/new methodology within pharmacy practice research. Part I: conceptual framework. *Pharm World Sci.* 2006 Apr;28(2):54-60
3. Zannini L. Medical humanities e medicina narrativa. Nuove prospettive nella formazione dei professionisti della cura. Milano: Raffaello Cortina, 2008
4. Charon R. Narrative medicine: Form, function, and ethics. *Ann. Intern. Med.* 2001;134(1):83-7
5. Charon R. The patient-physician relationship. Narrative medicine: a model for empathy, reflection, profession, and trust. *JAMA.* 2001 Oct 17;286(15):1897-902
6. Shapiro J, Coulehan J, Wear D, Montello M. Medical humanities and their discontents: definitions, critiques, and implications. *Acad Med* 2009; 84: 192-8
7. Linee di indirizzo per l'utilizzo della medicina narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative. Disponibile online https://www.medicinanarrativa.network/wp-content/uploads/2021/03/Quaderno_n._7_02_CONSENSUS-CONF-FINALE_compressed.pdf, ultimo accesso 02.07.2023
8. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 1996 Jan 13;312(7023):71-2
9. Faggiano M.E., Scala D. Farmacia Narrativa in Dizionario di medicina Narrativa. Parole e pratiche. Marinelli M. Brescia, Scólé – Editrice Morcelliana, 2022
10. Evans M, Greaves D. Exploring the medical humanities. *BMJ* 1999; 319: 1216.
11. Mortari L. La pratica dell'aver cura. Milano, Bruno Mondadori, 2006



Iacopo Kock

(Presidente Healthcare Network Partners spa, Italia)

I programmi di support in Europa hanno avuto negli anni diversi significati; vediamoli: Nel 2013 gli Inglesi lo hanno definito così: Un programma di supporto al paziente è un sistema organizzato di raccolta dati in cui il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio riceve e raccoglie informazioni relative all'uso dei suoi medicinali. Nel 2019 Farindustria lo definiva così: "Un programma di supporto è un programma di assistenza sanitaria, messo a disposizione da un'azienda farmaceutica a beneficio dei pazienti in cura con un farmaco autorizzato". Nel 2022 la stessa Farindustria lo ha rettificato nel seguente modo: "Un programma di supporto è un'iniziativa costituita da servizi a beneficio dei pazienti in cura con un farmaco autorizzato – dei servizi aggiuntivi ai pazienti ma non sostitutivi forniti dal Servizio Sanitario Nazionale".

In poche parole, cos'è realmente un programma di supporto (Cosa intende fare, perché esiste, a chi è rivolto, come è gestito)?

Esso è un insieme di servizi sanitari e di supporto integrati, volti a migliorare l'efficacia della terapia garantendo l'aderenza al trattamento e la qualità della vita dei pazienti affetti da malattie croniche, mettendo a disposizione risorse (operatori sanitari, strumenti, dispositivi) e protocolli disegnati attorno a ciascuna esigenza terapeutica. Normalmente finanziato dall'industria farmaceutica.

Quali sono i fattori che amplificano la rilevanza dei programmi di supporto per le malattie rare? A) L'informativa, B) le infrastrutture e C) l'aspetto emozionale. Per quanto riguarda il primo fattore la bassa consapevolezza, la mancanza di risorse affidabili disponibili e la mancanza di esperienza negli operatori sanitari locali sono i più importanti. Per la seconda l'accesso al processo di screening (complesso) la distanza dal Centro Specialistico e la distanza dalla farmacia (ospedale) sono importantissimi. Infine l'ultimo fattore è la solitudine del paziente ed il suo carattere distintivo.



Maria Piccione, Emanuela Salzano

(U.O.C. Genetica Medica AOOR Villa Sofia-Cervello Palermo)

Secondo la definizione dell'Unione Europea, le malattie rare si manifestano con una frequenza inferiore ad un 1 soggetto affetto ogni duemila ma nel complesso colpiscono dal 3 al 6% della popolazione mondiale. Sono oltre 8000 le patologie rare identificate, delle quali l'85% sono ultra rare (<1/ milione), l'80% riconoscono una causa genetica e nel 60% circa dei casi presentano un esordio in età pediatrica con decesso prima del quinto anno di vita nel 30% dei casi.

Sebbene esistano all'interno di questo scenario, patologie che, seppur rare, costituiscono parte della storia e della cultura medica, come ad esempio l'acondroplasia o la neurofibromatosi, nella maggior parte dei casi si tratta di condizioni che oltre ad essere rare, sono anche di recente identificazione e, quindi, scarsamente caratterizzate sul piano dei meccanismi eziopatogenetici, delle manifestazioni cliniche e della storia naturale.

Tutto questo contribuisce ad ostacolarne la diagnosi tempestiva e renderle verosimilmente sotto-diagnosticate.

Le malattie genetiche rare pongono quindi diverse difficoltà che disegnano un percorso in salita tanto per il soggetto affetto che, in media, ancora oggi, raggiunge una definizione diagnostica a distanza di 4-5 anni dall'esordio delle problematiche cliniche con un inevitabile ritardo nell'accesso ai piani di follow-up specifici e alle cure necessarie, quanto per chi si prende cura del soggetto con sospetta patologia genetica rara che è chiamato a destreggiarsi tra numerose patologie spesso ad espressività clinica variabile, difficilmente riconoscibili, e per le quali non sono note né la storia naturale, né gli eventuali target terapeutici.

Dal 1953 quando per la prima volta Watson e Crick, scoprirono il DNA quale molecola foriera dell'informazione genetica, l'evoluzione delle tecniche diagnostiche ha consentito un notevole miglioramento nella comprensione delle basi citogenetico-molecolari delle diverse tipologie di patologie genetiche rare.

Le patologie genetiche rare possono essere grossolanamente distinte in anomalie cromosomiche, ulteriormente classificabili in strutturali (con o senza perdita di materiale genetico) e numeriche, genomiche, monogeniche da variazioni della sequenza nucleotidica ovvero da delezione/duplicazione (intra)genica, ovvero da anomalie del pattern di metilazione.

Le anomalie cromosomiche possono essere indagate mediante l'utilizzo dello studio del cariotipo e vanno sospettate in presenza di un fenotipo fetale e/o post-natale riconducibile ad una sindrome/patologia cromosomica, ovvero in coppie con storia di poliabortività e/o infertilità, o in genitori/familiari di soggetti malformati o con sospetta sindrome cromosomica deceduti senza diagnosi, in embrioni/feti malformati, o ancora in neonati nati morti o deceduti in epoca perinatale.

Generalmente l'analisi cromosomica postnatale si esegue su sangue periferico, tuttavia può essere indicata l'indagine su biopsia di cute o altro tessuto diverso dal sangue (es. mucosa buccale) ove sia presente il sospetto clinico di condizioni in mosaico nelle quali l'anomalia cromosomica non è riscontrabile su sangue periferico (es.: Sindrome di Pallister-Killian).

I disordini genomici oggi vengono ricercati mediante l'utilizzo delle metodiche di microarray cromosomico (CMA). Il concetto di disordine genomico fu per la prima volta introdotto da Lupski nel 1998 per identificare quell'insieme di patologie il cui fenotipo è il risultato di un guadagno o di una perdita di geni dosaggio sensibili siti in regioni instabili del genoma.

Poco meno del 45% del nostro genoma è mediamente ripetuto. Diversi studi hanno provato la presenza di varie tipologie di sequenze ripetute. La presenza di sequenze duplicate ad elevato grado di omologia, soprattutto nei cromosomi più carichi di LCRs (Locus control regions), può determinare disallineamenti con errori di appaiamento al crossing-over durante la meiosi, tali per cui lo scambio di materiale genetico non avviene tra tratti perfettamente corrispondenti di omologhi (ricombinazione omologa non allelica), esitando in delezioni e duplicazioni (CNVs).

Le CNVs vengono definite come alterazioni in eccesso o in difetto rispetto alla popolazione controllo, di una regione cromosomica di dimensioni comprese tra 1000 paia di basi (1kb) fino a diverse Mb.

Secondo linee guide della Società Italiana di Genetica Umana, in generale si raccomanda di procedere con l'analisi tramite CMA, come test genetico di prima scelta, in presenza delle seguenti condizioni (isolate o in associazione tra loro): disabilità intellettiva; disturbi dello spettro autistico; epilessia; ipotonia muscolare; anomalie della crescita, sia in eccesso che in difetto, inclusa macrocefalia o microcefalia; una (o più) malformazione/i maggiore/i; anomalie fenotipiche minori, soprattutto a carico delle strutture cranio-facciali, delle mani e dei piedi. È inoltre indicato nei casi di: sospetta sindrome da microdelezione/microduplicazione; caratterizzazione di riarrangiamenti cromosomici individuati all'analisi del cariotipo.

L'analisi si basa o sul principio della Comparative Genomic Hybridization (CGH-array o aCGH) tra il campione di DNA del soggetto da analizzare e un DNA di controllo o "di riferimento", marcati con fluorocromi differenti oppure sul confronto dell'intensità di fluorescenza del DNA in esame con quella misurata in un set di esperimenti analoghi, eseguiti utilizzando un gruppo di DNA di riferimento, come per i Single Nucleotide Polymorphisms o SNPs (SNP-array).

Entrambe queste metodiche non consentono di identificare riarrangiamenti bilanciati e mosaicismi in bassa percentuale.

L'analisi SNP-array a differenza del classico CGH-array, consente oltre al rilevamento di microdelezioni/duplicazioni, anche di determinare la presenza di eventuali disomie uniparentali (UDP) e perdite di eterozigosità (LOH, loss of heterozigosity) di specifiche regioni cromosomiche. Con il termine disomia uniparentale (UPD) si definisce l'ereditarietà di due cromosomi omologhi da un solo genitore; è causata principalmente da eventi di non-disgiunzione, seguiti da meccanismi di correzione di trisomie o monosomie. Inoltre, anomalie strutturali, come le traslocazioni Robertsoniane e cromosomi marcatori soprannumerari, sembrano essere associate ad un rischio aumentato di UPD. Le disomie uniparentali o la perdita di eterozigosità sono causa di diversi tipi di patologie genetiche sia costituzionali che acquisite.

In diagnosi postnatale, per l'analisi di soggetti con fenotipo suggestivo di patologia genomica, si raccomanda l'uso di array "whole genome" che garantiscano una risoluzione minima effettiva di almeno 200 Kb.

Va infatti tenuto presente che la tecnologia del microarray oltre a evidenziare riarrangiamenti genomici ricorrenti associati a patologia, per via della sua stessa natura, produce un numero significativo di dati non sempre di facile interpretazione.

Al fine di potere di volta in volta effettuare una valutazione quanto più oggettiva possibile delle varianti genomiche è stato elaborato un sistema di classificazione da parte del ACMG e di Clin Gen (clinical Genome Resource) basato su le seguenti evidenze: il contenuto genico, la sovrapposizione a regioni note per essere associate a sindromi genomiche da microdelezioni/duplicazioni come quelle precedentemente citate, la valutazione del numero di geni incluso e per le microdelezioni l'eventuale previsione di sensibilità dei geni all'effetto dose, la sovrapposizione fenotipica con pazienti riportati in letteratura o nei database (es clin var, decipher, UCSC etc) e l'origine parentale.

Le CNVs identificate mediante tale sistema interpretativo recentemente proposto da ACMG e ClinGen vengono classificate in cinque classi di CNV: patogenetiche; probabilmente patogenetiche; significato incerto; probabilmente benigne; benigne.

Le malattie genetiche rare sono più spesso causate da una anomalia monogenica (anomalie di singolo nucleotide ovvero delezioni/inserzioni di una o più basi nucleotidiche). Storicamente, l'identificazione delle varianti monogeniche richiedeva il sequenziamento diretto secondo Sanger del gene che si riteneva correlato all'indicazione clinica all'indagine. Negli ultimi anni, le capacità diagnostiche sono significativamente migliorate grazie allo sviluppo delle tecnologie di sequenziamento di nuova generazione (NGS) che consentono l'analisi massiva e parallela di più geni e per più soggetti contemporaneamente.

I test genetici basati sull'NGS possono essere suddivisi in base all'ampiezza della porzione di genoma analizzata. Si distinguono quindi il sequenziamento dell'intero esoma ovvero di tutta la porzione codificante del DNA (Whole exome sequencing; WES), il sequenziamento dell'intero genoma (Whole genome sequencing; WGS) e il sequenziamento mirato di pannelli di geni (di un insieme potenzialmente associati ad un sottogruppo specifico di patologie) (Targeted NGS testing o Panel NGS testing).

Queste tecniche hanno perciò rivoluzionato i protocolli dei test genetici, in quanto consentono di ottenere risultati diagnostici in tempi brevi, contenendo i costi di produzione del test e mantenendo elevata la qualità dei risultati. Inoltre, hanno avuto notevoli ricadute cliniche, in quanto l'analisi simultanea di tutti i geni potenzialmente associati a patologie con manifestazioni cliniche sovrapponibili e/o sfumate e dunque più difficilmente differenziabili, consente di ridurre i tempi necessari all'identificazione del difetto molecolare, a vantaggio della consulenza genetica e della presa in carico del paziente.

Dall'altro lato, va tuttavia considerato che purtroppo, ad oggi, la capacità di raccogliere dati di sequenziamento supera di gran lunga la capacità della comunità scientifica di interpretarli, capirli e utilizzarli.

Al fine di fornire una interpretazione univoca delle varianti monogeniche identificate, l'American College of Medical Genetics (ACMG), parimenti a quanto operato per l'interpretazione delle CNVs, ha strutturato un sistema classificativo che tiene conto ancora una volta di alcune evidenze:

- 1) della frequenza con cui la mutazione si manifesta nella popolazione generale, attraverso l'analisi di database della popolazione generale ovvero di database di soggetti affetti da patologia;
- 2) del punteggio fornito dagli strumenti di predizione in silico che valutano impatto della variante sulla proteina;
- 3) dell'origine parentale;
- 4) della consistenza con il pattern di ereditarietà;
- 5) della consistenza con il fenotipo clinico correlato al gene coinvolto;
- 6) della contestuale segregazione della variante con il fenotipo patologico nel nucleo familiare.

In tal senso sebbene il sequenziamento dell'intero genoma sia in linea di principio la strategia d'eccellenza per lo studio della variabilità genetica interindividuale e l'inquadramento diagnostico dei sospetti malati rari non diagnosticati, le capacità computazionali richieste dall'analisi,

l'archiviazione dell'enorme massa di dati prodotti, la loro interpretazione e il più elevato costo di gestione ne limitano l'applicazione su larga scala. Per queste ragioni, il sequenziamento dell'esoma permane ad oggi la metodica di indagine più utilizzata nella pratica clinica nel sospetto di patologia monogenica con percentuali di successo tra il 30 e il 70%.

Il raggiungimento dell'inquadramento diagnostico è in ogni caso subordinato alla strutturazione di un percorso di consulenza genetica congruo e articolato in una valutazione "pre-test" volta ad orientare la scelta del test genetico sulla base dei dati clinico-anamnestici e una valutazione "post-test", funzionale ad integrare in modo coerente il risultato del test con il fenotipo clinico del paziente e l'eventuale pattern di ereditarietà ipotizzato sulla base della raccolta dei dati anamnestici, nonché a valutare l'eventuale necessità di ulteriori approfondimenti molecolari.

La valutazione critica del risultato dei test genetici eseguiti deve tenere conto delle problematiche interpretative e dei limiti diagnostici di ciascuna metodica impiegata, al fine di poter programmare l'eventuale ulteriore approfondimento citogenetico-molecolare più appropriato.

Esistono oggi infatti altre tecnologie biomediche innovative che consentono ad esempio la valutazione qualitativa e quantitativa del RNA messaggero (trascrittoma), la caratterizzazione delle variazioni epigenetiche che partecipano al controllo dell'espressione genica (epigenoma), in particolare al suo profilo di metilazione (metiloma) nonché la caratterizzazione della composizione delle proteine (proteoma).

L'insieme di queste tecnologie cosiddette "-omiche", oggi ancora confinate per lo più al mondo della ricerca, consente di definire ad altissima risoluzione i sistemi biologici, e il loro uso sistematico determinerà la crescita esponenziale della "medicina di precisione", riducendo ulteriormente i tempi diagnostici e della presa in carico e favorendo la comprensione dei meccanismi delle malattie e l'identificazione di approcci terapeutici mirati.

La ricerca costituisce di fatto una delle quattro pietre miliari della gestione delle malattie genetiche rare unitamente alla formazione, l'informazione e l'empowerment.

La rete della presa in carico del paziente raro inizia dal paziente stesso e dalle associazioni dei pazienti che costituiscono la fonte conoscitiva più importante, transita attraverso il coinvolgimento dei centri di esperienza/ eccellenza per la cura delle malattie e del territorio, e beneficia della rete regionale/nazionale e – di fondamentale importanza – gli European Reference Networks che armonizzano la presa in carico dei malati rari in Europa, facendosi carico di condividere linee protocolli di follow-up, promuovere progetti di ricerca collaborativi e diffondere le informazioni desunte dai registri di patologia ove vengono raccolti in modo continuativo ed esaustivo dati clinici relativi ad una specifica patologia (o gruppo di patologie o condizione clinica) in una data area geografica con l'obiettivo generale di implementare le conoscenze necessarie alla messa a punto di programmi di prevenzione primaria, secondaria e terziaria e di nuovi target terapeutici.

E negli ultimi anni, è proprio dal sinergismo virtuoso tra reti dei malati rari e l'avanzamento delle tecnologie biomediche che sono emersi i primi importanti risultati nelle sperimentazioni sull'uomo e le prime terapie geniche.

Bibliografia

- Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database, *European Journal of Human Genetics* <https://www.eurordis.org/information-support/what-is-a-rare-disease/>
- Lalonde, E., Rentas, S., Lin, F., Dulik, M. C., Skraban, C. M., & Spinner, N. B. (2020). Genomic diagnosis for pediatric disorders: revolution and evolution. *Frontiers in Pediatrics* 8,373.
- Locatelli F, Dallapiccola B, "Trasferimento delle Scienze Omiche nella Pratica Clinica (2019-2021)" Ministero della Salute.
- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., ... & Voelkerding, K. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine*, 17(5), 405.
- Trends in Genetics, Volume 14, Issue 10, 1 October 1998, Pages 417-422.
- Documento di buona pratica per la diagnosi citogenetica e citogenomica costituzionale, GDL SIGU di Citogenetica e Citogenomica (marzo 2023).



Prof. Gianluca Trifirò

(Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Verona)

Secondo il National Institutes of Health (NIH), circa il 6% della popolazione generale dei malati rari rimane senza diagnosi. In Italia, dove i malati rari sono circa 2 milioni, oltre 100.000 non hanno ancora una diagnosi definitiva. L'odissea diagnostica che conduce i pazienti alla diagnosi di malattia rara è costituita da numerosi esami diagnostici, ricoveri e visite in diversi centri specializzati, che determinano un ritardo medio per la diagnosi di circa cinque anni e almeno una diagnosi errata in un caso su tre. Oltre alla rarità della malattia, il ritardo diagnostico è principalmente dovuto alle manifestazioni cliniche aspecifiche o atipiche rispetto alle altre patologie più comuni o all'occorrenza di malattie rare mai diagnosticate in precedenza.

Tutte le interazioni dei pazienti affetti da malattie rare con il Servizio Sanitario Nazionale contribuiscono alla generazione di *real-world data (RWD)*, definiti come i dati relativi allo stato di salute dei pazienti e all'erogazione di servizi sanitari che vengono raccolti durante la pratica clinica quotidiana, che possono essere utilizzati per studiare la storia clinica di questi pazienti e per identificare gli *unmet medical needs*.

La quantità di RWD è notevolmente aumentata nel corso degli ultimi anni e la possibilità di integrare tali dati consente di generare tempestivamente e costi ridotti evidenze scientifiche dal mondo reale. Per tali motivi, le agenzie regolatorie promuovono sempre più spesso il ricorso ai RWD a supporto dei processi regolatori, soprattutto nell'ambito delle malattie rare. In particolare, l'European Medicines Agency (EMA) e la Food and Drug Administration (FDA) promuovono l'utilizzo di RWD a supporto dell'approvazione dei farmaci, soprattutto quando si dispone di ridotte evidenze "pre-marketing". Infatti, i RWD sono stati utilizzati a supporto dei processi regolatori di diversi farmaci orfani, tra cui onasemnogene abeparvovec per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA), e alpelisib per il trattamento delle sindromi da iper-accrescimento correlate al

gene PIK3CA, in cui i RWD relativi ad uno studio per l'uso compassionevole sono stati utilizzati come unica fonte di evidenza dell'efficacia del farmaco.

Nello specifico, onasemnogene abeparvovec è stato autorizzato all'immissione in commercio sia dall'agenzia regolatoria americana sia da quella europea anche sulla base dei risultati di uno studio di storia naturale fondato su un registro di patologia. Più in dettaglio, l'efficacia di questo farmaco è stata valutata in uno studio non randomizzato, a braccio singolo, in aperto, condotto su 22 pazienti affetti da SMA, che sono stati confrontati con 23 pazienti affetti da SMA non trattati e che presentavano caratteristiche simili, identificati da un registro di storia naturale della suddetta malattia rara. Nel caso dell'alpelisib, invece, i RWD sono stati utilizzati come unica fonte per l'approvazione del farmaco da parte della FDA, che ha autorizzato l'immissione in commercio del farmaco esclusivamente sulla base dei risultati di uno studio per l'uso compassionevole del farmaco.

L'analisi dei RWD sta diventando sempre più importante per generare evidenze nel contesto delle malattie rare e dei farmaci orfani. In questo settore, una delle applicazioni più interessanti dei RWD è lo sviluppo di algoritmi per la diagnosi precoce delle malattie rare, anche tramite l'ausilio di tecniche innovative di "machine learning". Di seguito verrà descritta in dettaglio la metodologia proposta nell'ambito del Progetto di ricerca di Rilevante Interesse Nazionale (PRIN) "IN Search of early clinical and molecular Predictors of diagnosis and treatment response In patients with Rare Endocrine disorders:

INSPIRE project", finanziato dal Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, per lo sviluppo di algoritmi predittivi di diagnosi di acromegalia tramite l'analisi retrospettiva di ampie banche dati amministrative.

Oltre che per ridurre il ritardo diagnostico, tale metodologia può essere utile anche per condurre valutazioni epidemiologiche, valutare il "burden of disease" e studiare le modalità di utilizzo dei farmaci che vengono prescritti per il trattamento di queste malattie e il loro impatto sugli esiti clinici. Le valutazioni epidemiologiche sono utili anche per lo sviluppo di farmaci orfani, per valutare l'eleggibilità dei pazienti al trattamento e per definire il profilo beneficio-rischio e la costo-efficacia di questi trattamenti nel setting di *real-world*.

Come primo passo, la conduzione di una revisione sistematica e metanalisi degli studi che hanno valutato la prevalenza e/o l'incidenza di acromegalia in diverse aree geografiche ha consentito di ottenere una stima globale della sua epidemiologia e di stimare il *burden of disease*. La conduzione di questa revisione sistematica, che ha incluso 32 studi, è risultata utile anche per identificare algoritmi già sviluppati o sviluppare ex novo algoritmi identificativi utili per rintracciare i pazienti acromegalici nelle banche dati amministrative attraverso diverse combinazioni di criteri più o meno specifici (ad esempio cause di ricovero, prescrizione di farmaci specifici, codici di esenzione e visite specialistiche). La metanalisi ha restituito una prevalenza globale di 5,9 [intervallo di confidenza al 95% (IC 95%): 4,4-7,9] casi su 100.000 persone e un'incidenza pari a 0,38 (IC 95%: 0,32-0,44) casi su 100.000 persone. Queste stime aggregate di prevalenza e incidenza sono state utilizzate come punto di riferimento con cui confrontare i risultati delle analisi successive.

La seconda fase prevede lo sviluppo e la validazione di algoritmi per l'identificazione dei pazienti affetti da malattie rare nelle banche dati amministrative. Tali algoritmi possono essere derivati direttamente dagli studi epidemiologici identificati dalla revisione sistematica della letteratura o sviluppati ex novo tramite confronto con i medici specialisti. Ciascun algoritmo è costituito da diverse combinazioni di codici specifici che identificano la malattia rara oggetto di studio, ad esempio codici di diagnosi nel registro delle schede di dimissione ospedaliera, codici di esenzione nel registro delle esenzioni, prescrizioni/dispensazioni di farmaci specifici nel flusso della farmaceutica e prescrizioni di visite specialistiche e/o esami di laboratorio nel database degli esami diagnostici ambulatoriali e delle visite specialistiche. La validazione di ogni algoritmo proposto consiste nella valutazione statistica della loro accuratezza diagnostica attraverso il calcolo di specifici parametri statistici. I risultati dell'algoritmo con la migliore accuratezza diagnostica vengono successivamente utilizzati per sviluppare algoritmi innovativi per l'identificazione precoce delle malattie rare attraverso l'analisi dei RWD. Nel caso specifico dell'acromegalia, sono stati sviluppati e validati quattro algoritmi differenti, utilizzando le banche dati amministrative della Regione Sicilia e dell'Azienda Sanitaria Locale (ASL) di Caserta, che comprendono i seguenti flussi: le schede di dimissione ospedaliera (SDO), il registro delle esenzioni, il flusso della farmaceutica

e il flusso dell'assistenza specialistica ambulatoriale. L'algoritmo che ha fornito le migliori performance diagnostiche è stato quello che ha identificato i pazienti acromegalici come quei soggetti che avevano codici correlati ad acromegalia in almeno due flussi differenti. Questo algoritmo ha restituito stime di prevalenza pari a 8,7 (IC 95%: 7,1–10,6) casi su 100.000 nelle banche dati dell'ASL di Caserta e a 10,6 (IC 95%: 9,7–11,5) casi su 100.000 in quelle della Regione Sicilia. Entrambe queste stime di prevalenza sono risultate confrontabili con quella ottenuta nella metanalisi sull'epidemiologia di acromegalia.

Questo studio è stato utile per sviluppare un algoritmo validato finalizzato all'identificazione dei pazienti affetti da acromegalia nelle banche dati amministrative e ha rappresentato il punto di partenza per lo sviluppo di algoritmi predittivi di diagnosi tramite utilizzo di tecniche di *machine learning*.

Per sviluppare algoritmi predittivi di diagnosi di acromegalia, i pazienti (casi) identificati nelle banche dati amministrative dall'algoritmo con la migliore accuratezza diagnostica sono stati sottoposti a *matching* (rapporto 1:10) in termini di età e sesso con altri pazienti, estratti dalla stessa fonte dati, che non presentano la malattia (controlli). La data di prima occorrenza di almeno uno dei codici identificativi di acromegalia previsti dall'algoritmo identificativo è stata selezionata come data indice, e ai controlli è stata assegnata la stessa data indice del caso corrispondente.

La storia clinica dei casi e dei controlli è stata valutata retrospettivamente a partire dalla data indice per valutare l'associazione tra potenziali predittori di diagnosi e la presenza della malattia attraverso modelli di regressione logistica (analisi univariata). L'effetto combinato dei potenziali predittori maggiormente associati alla malattia è stato successivamente valutato sia attraverso tecniche di regressione logistica multivariata che attraverso tecniche di *machine learning*, che forniscono una stima della probabilità individuale di avere la malattia in studio e un elenco di potenziali predittori di diagnosi che possono aiutare i medici ad anticipare la diagnosi. Ciascuno di questi modelli è stato sviluppato e applicato su una porzione random, pari al 70%, del *dataset* iniziale, che prende il nome di *training set*.

La valutazione dell'abilità diagnostica è stata eseguita sul restante 30% del

dataset, che prende il nome di *validation set*, tramite il calcolo di specifici parametri statistici. I risultati di queste analisi, derivati da un approccio *data-driven*, tramite un'opportuna interpretazione clinica, porteranno all'elaborazione di algoritmi che potrebbero essere utili agli specialisti per ridurre gli errori diagnostici e identificare tempestivamente le malattie rare.

In conclusione, le banche dati sanitarie rappresentano uno strumento fondamentale per la valutazione dell'epidemiologia delle malattie rare e per il monitoraggio del profilo beneficio-rischio e dell'appropriatezza d'uso dei farmaci utilizzati per il *management* delle malattie rare nel *setting* di *real-world*. L'uso appropriato dei RWD, sotto forma di registri di patologia o farmaco, *electronic medical records* da cure primarie o secondarie, e dati amministrativi, può rappresentare un valido e in alcuni casi fondamentale supporto nel processo autorizzativo regolatorio dei farmaci orfani.

Dall'altro lato, i RWD possono fornire informazioni rilevanti su epidemiologia, decorso e *burden of disease* delle malattie rare. A questo proposito, la creazione di *networks* distribuiti di *database* a livello nazionale e internazionale è fondamentale per rispondere rapidamente e in maniera costo-efficace alle necessità di generazione di evidenze su malattie rare e su loro potenziali trattamenti. Inoltre, oggi diventa sempre più importante il ruolo delle tecniche di *machine learning* a supporto della generazione di evidenze su malattie rare e farmaci orfani, sottolineando l'importanza di investire non solo su questi strumenti, ma anche sulla formazione e sulle competenze degli operatori.



Federico Spandonaro

(Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità – S.r.l)

La sostenibilità dell'innovazione per le malattie rare nel contesto della sanità pubblica è un programma serio che deve essere affrontato. La sostenibilità può avere diverse declinazioni e prospettive: dal sistema sanitario, dall'industria e dal paziente.

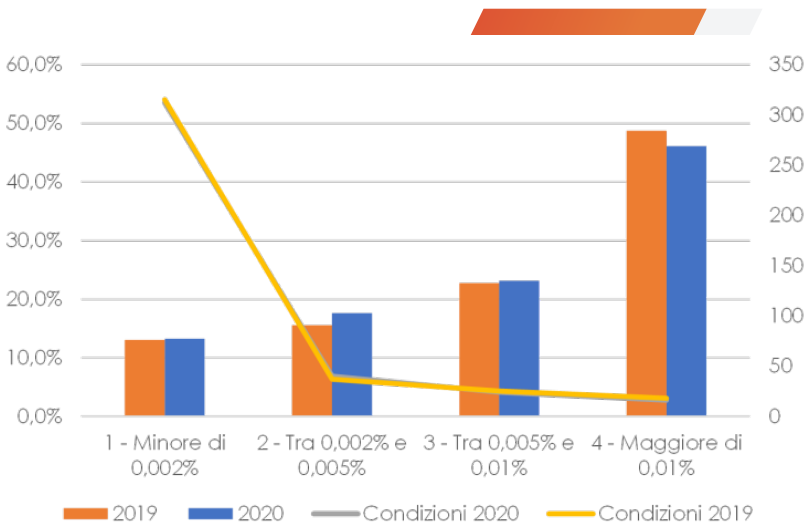
Per quanto riguarda l'industria ci sono fattori a favore ma anche dei forti rischi. I fattori a favore sono ad esempio l'accesso al mercato dei farmaci orfani. Questo è in aumento. Infatti, una quota significativa (10,3%) dei farmaci orfani registra un fatturato > 50 milioni di euro e un altro 4,4% > € 100 mil.

Per quanto riguarda i rischi ancora il 35,3% dei farmaci orfani registra un fatturato < € 5 mln e recentemente un certo numero di terapie avanzate (ATMP) per malattie rare sono fuggite dal mercato.

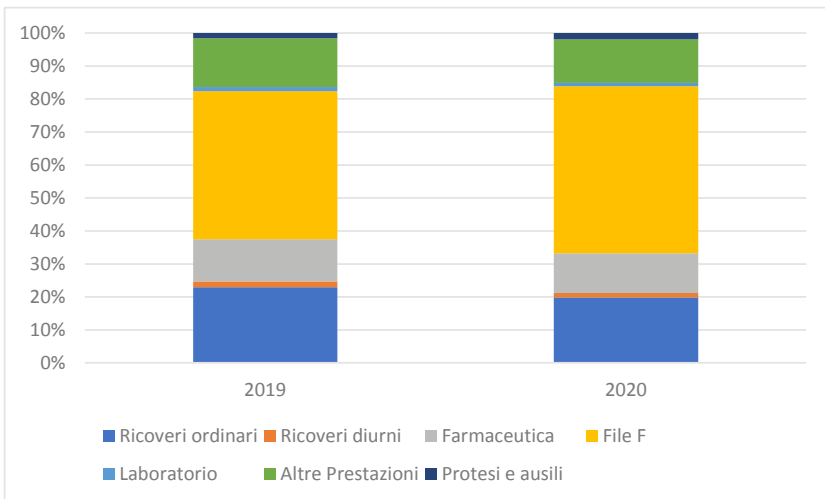
Quindi la prospettiva da parte dell'industria farmaceutica è influenzata dalla regolamentazione internazionale e nazionale che sembra in grado di incentivare l'innovazione nel campo delle malattie rare fondamentalmente in campo farmaceutico nonostante una quota significativa dei farmaci in commercio registri un fatturato limitato e spesso sono prodotti da aziende monoprodotto.

Per quanto riguarda la prospettiva del sistema sanitario, i fattori da tenere in considerazione sono: 1) l'epidemiologia (pazienti con esenzione dal ticket per malattie rare- 0,65%-0,76% circa 400.000 in Italia) dove più del 10% sono pazienti affetti da malattie ultra rare, 2) la spesa media annua del SSN per pazienti affetti da malattie rare (pari a € 4.248 ovvero due volte la spesa media pro capite; che vuol dire una spesa media del Servizio Sanitario Nazionale per pazienti cronici con 2 comorbilità di circa l'1,4% della spesa totale del Servizio Sanitario Nazionale).

Prevalenza malattie rare in Italia



Prevalenza malattie rare in Italia



Ovvero, il 6,4% della spesa farmaceutica pubblica... ma per < 1% della popolazione.

Quindi per il SSN l'impatto sul bilancio è limitato ma le spese sono fortemente concentrate: Su pazienti affetti da malattie ultra rare in aree geografiche specifiche il prezzo dei farmaci orfani è inversamente correlato alla prevalenza e di conseguenza alcuni prezzi sono molto alti. La sostenibilità è perciò strettamente legata alle argomentazioni sull'equità.

L'altra prospettiva descritta è quella del paziente. I servizi sociali, riabilitativi e domiciliari spesso non rientrano nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale. Le cure fornite dagli operatori sanitari non sono retribuite, alcuni farmaci non vengono forniti dal Servizio Sanitario Nazionale oppure vengono forniti con notevole ritardo. Se traiamo le somme l'equità è un problema, non tutti i pazienti hanno un accesso adeguato all'assistenza sanitaria e sociale!

In conclusione, la prospettiva adottata incide sulla valutazione. Infatti, la regolamentazione internazionale e nazionale sembra efficace nell'incentivare l'accesso al mercato dell'innovazione ma esistono ancora casi di non redditività. L'esperienza recente dell'ATMP dovrebbe essere studiata in modo approfondito. Termino affermando che la maggior parte dei problemi di sostenibilità sono in realtà legati a questioni di equità.



Annalisa Scopinaro

(Presidente UNIAMO)

Uniamo rappresenta la comunità delle persone con malattia rara, oltre due milioni di persone, in tutti i tavoli istituzionali attinenti.

Il ruolo dei pazienti, dei loro rappresentanti, delle Associazioni e della Federazione è fondamentale in tutti i processi, percorsi e discussioni.

Bisogna distinguere almeno tre gradi di rappresentanza, per poter individuare gli interlocutori corretti negli specifici contesti.

Il paziente, che ha l'esperienza diretta della patologia, testimonia le sue esigenze e necessità: (i.e. nell'individuazione di PROMs e PREMs, costi sociali correlati alla patologia ecc).

Il rappresentante associativo dei pazienti, con l'ascolto e la raccolta delle necessità riesce ad esprimere bisogni trasversali e a portarli nei contesti in cui è necessario: discussione di PDTA, necessità terapeutiche specifiche ecc.

La Federazione ha il compito di sintetizzare tutti i bisogni espressi dalle singole Associazioni e dai pazienti, trovando i punti comuni che devono essere coperti da azioni legislative e politiche di supporto.

Il valore aggiunto del confronto con pazienti e loro rappresentanti nel contesto dei trattamenti è evidente: sin dalle prime fasi della ricerca, può indirizzare rispetto ai reali bisogni; nella conduzione dei clinical trials contribuisce a focalizzare l'attenzione sugli outcome e sugli effetti collaterali e/o inaspettati: alcuni trattamenti possono migliorare la qualità di vita semplicemente per una diversa modalità di somministrazione o conservazione.

La partecipazione dei rappresentanti dei pazienti ai gruppi e tavoli di lavoro riporta l'attenzione alle necessità di base, stimolando la soluzione di problemi che sorgono durante i percorsi di vita reale.



Maurizio Pastorello

(Dipartimento Interaziendale Farmaceutico- ASP Palermo)

Con il D.M. n.279/2001 è stata istituita la Rete nazionale delle malattie rare, una rete clinico-epidemiologica costituita da Centri di diagnosi e cura accreditati, appositamente individuati dalle regioni per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e il trattamento delle malattie rare.

L'elenco di tali strutture è consultabile sul sito ministeriale www.malattierare.gov.it all'interno del quale è possibile ricercare una precisa malattia rara contraddistinta da un codice identificativo (codice alfanumerico, orphan-code simile, che inizia con la lettera "R") per il quale è riconosciuto il diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, elenco di cui all'allegato 1 del D.M. n°279/2001, aggiornato nell'allegato 7 del D.P.C.M. 12 gennaio 2017. Il sito contiene informazioni relative alle associazioni dei pazienti, alle "European Reference Networks for rare diseases (ERN)", al quadro normativo e ai Registri, come il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) e i registri di patologia. Purtroppo, ad oggi esistono patologie rare non diagnosticate e non diagnosticabili.

Il RNMR è uno strumento che mira ad ottenere informazioni epidemiologiche, supportando la ricerca clinica, consentendo di stimare il ritardo diagnostico e la migrazione sanitaria dei pazienti, effettuando così la sorveglianza delle malattie rare utile ai fini della programmazione nazionale e regionale degli interventi per i soggetti affetti da malattie rare (MR). Nonostante il quadro normativo vigente sia in continua evoluzione l'accesso ad alcune terapie risulta complesso e disomogeneo in tutto il territorio nazionale per differenze politiche sanitarie regionali: a livello nazionale, AIFA autorizza l'immissione in commercio di una specialità medicinale per il trattamento di una patologia rara; a livello regionale, la singola regione stabilisce chi potrà prescriberla e su quale canale di distribuzione erogarla, tenendo conto della classe di rimborsabilità.

I farmaci si classificano in: Classe A (Farmaci a carico dal Servizio Sanitario Nazionale con o senza una nota restrittiva), Classe H (Farmaci a carico dal Servizio Sanitario Nazionale dispensabili solo in ambito ospedaliero), Classe

C (Farmaci a carico del cittadino). Nel caso in cui la terapia prescritta per il trattamento di una malattia rara preveda un farmaco di classe C o off-label il paziente potrà rivolgersi all'Azienda Sanitaria territoriale di residenza per chiedere l'erogazione a carico del SSN seguendo le disposizioni regionali. In Regione Sicilia il D.A. n. 2679/2009 consente l'erogazione gratuita dei farmaci in fascia C o dei farmaci off-label, laddove la terapia risultasse indispensabile e insostituibile, senza alternative terapeutiche. All'ASP di Palermo il paziente presente apposita istanza, per il tramite del Distretto di appartenenza, al Direttore Sanitario dell'ASP con cui collabora un farmacista referente che valuta la prescrizione.

Il Direttore Sanitario potrebbe richiedere il supporto del Comitato etico prima del rilascio dell'autorizzazione all'erogazione del farmaco che verrà effettuato attraverso la Farmacia territoriale. E' utile specificare che in Italia l'assistenza farmaceutica viene erogata sia tramite strutture pubbliche (farmacie all'interno dell'ospedale e farmacie territoriali coordinate da un dipartimento centrale) che private (farmacia gestita da un farmacista o da una società in convenzione con il Sistema Sanitario Nazionale). Le prescrizioni a carico del SSN per la cura del malato raro possono comprendere i preparati galenici (allestimenti pediatrici, vie di somministrazioni alternative, particolari eccipienti) e i farmaci non commercializzati in Italia o inseriti in una sperimentazione che vengono importanti per conto delle Aziende Sanitarie territoriali.

Il quadro normativo nazionale è stato arricchito dalla legge n. 175 del 10/11/2021 (Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani) che dispone che sono posti a totale carico del Servizio sanitario nazionale i trattamenti sanitari, già previsti dai LEA o qualificati salvavita, compresi nel piano diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) personalizzato e indicati come essenziali. Non tutte le regioni hanno un PDTA, facendo emergere così alcune criticità relative anche sulla dispensazione dei dispositivi medici o di alcuni prodotti cosmetici essenziali per le malattie rare dermatologiche. Si delinea un quadro critico di disomogeneità assistenziale interregionale per la cura e il trattamento del paziente affetto da malattia rara che auspica una urgente politica omogenea su tutto il territorio nazionale, uniformando soprattutto l'accesso alle terapie.



Ilaria Ciancaleoni Bartoli

(Direttore OMAR)

OMAR, l'osservatorio delle malattie rare è stato fondato nel 2010 per iniziativa della giornalista Ciancaleoni di cui ancora oggi ne dirige l'azione. L'idea è venuta dal fatto che due persone con malattia rara non riuscivano a trovare informazioni libere e facilmente comprensibili; infatti ci sono due fonti dati quali Orphanet e Pubmed che sono molto belle ma per esperti del mestiere. Era necessario semplificare il tutto per le persone normali e per un pubblico sempre più affamato di informazioni.

Il linguaggio giornalistico per cui avrebbe potuto fare da facilitatore e quindi dare un servizio. Da ciò è nato OMAR che parla delle malattie rare ma soprattutto di storie delle persone dei pazienti e delle famiglie, delle politiche socio sanitarie dell'assistenza, dei pagamenti e delle esenzioni. Infine delle associazioni presenti sul territorio e dei vari portavoce. Il sito è all'indirizzo **www.osservatoriomalattieare.it** una pagina web con 11 milioni di utenti e 12 milioni di sessioni con una media giornaliera di 34 visite e con 20 mila sottoscrittori del giornalino. Inoltre OMAR è presente sui social quali Twitter (7 mila amici), Facebook (25 mila visualizzatori), linkedin (11 mila associati) e Instagram (3 mila associati).

OMAR 13 anni dopo la sua nascita non è solo un centro servizi ma anche un tavolo legale di esperti sempre a disposizione, un sito pieno di prodotti editoriali con linee guida e informazioni sulla patologia di queste malattie rare. Si fa inoltre un particolare percorso per i giornalisti, medici e associazione che vogliono saperne di più sulle malattie rare. Importanti son le campagne di consapevolezza come quella che si chiama RARE. C'è anche un osservatorio per i farmaci orfani con un resoconto annuale. Un altro osservatorio è quello sui Trials Osservazionali, sugli screening osservazionali ed infine un osservatorio sulle terapie avanzate.

Cosa riportiamo dentro OMAR? Innanzitutto, la definizione di malattia rara. Questa è definita come numero di casi che non deve eccedere una soglia in una popolazione. La soglia è fissata allo 0.05% ovvero 5 casi su 10000. Il numero delle malattie rare conosciute e diagnosticate sono circa diecimila; questo vuole dire

milioni di persone che gli girano accanto!

Secondo Orphanet italiano nel nostro paese ci sono circa 2 milioni di persone che portano una malattia rara. Il 70% dei pazienti è nel range pediatrico e in queste il 60% causa una malattia o forma di disabilità di varia gravità. Malgrado l'alto numero di malattie rare solo 682 di queste sono state riconosciute in Italia con un codice di esenzione e quindi beneficiare di una serie di agevolazioni a carico del SSN. Ovviamente queste esenzioni per le malattie rare sono aggiornate periodicamente. Attenzione la mancanza di esenzione non significa che i farmaci sono a carico dei pazienti; questo accade solo per i farmaci in fascia C.

Omar non solo fa servizio giornalistico ma pubblica anche libri. Tra questi ricordiamo "The rare side", "tutti i diritti dei Talassemici" e "Amiloidosi cardiaca, conoscerla per diagnosticarla in tempo e gestirla al meglio".

L'associazione OMAR poi organizza premiazioni per tutti coloro che operano nell'ambito della comunicazione e divulgazione su temi quali malattie e tumori rari.

Nelle malattie rare è essenziale avere una diagnosi precoce attraverso strumenti di comunicazione e regolatori diretti alla comunità scientifica e alla popolazione. In questo la legge 167/2016 è stato il risultato di un processo di comunicazione diretto dall'associazione OMAR che ha permesso il dialogo tra i diversi attori coinvolti (lo European Reference Network, Telethon e Simmesn).

Informare per formare e' un'altra attività di OMAR specialmente sulle sperimentazioni cliniche in atto. Sul sito OMAR si può avere accesso al sito delle sperimentazioni cliniche (sperimentazioncliniche.it).

Inoltre, dal sito OMAR si può aver accesso a OSSFOR una piattaforma tecnologica di produzione di dati nel settore delle malattie rare. In particolare, si vuole mettere in evidenza il sesto rapporto annuale sugli investimenti e trasparenza dei processi, le condizioni per garantire l'equità di accesso a malati rari e il settimo quaderno sul PNRR e la salute digitale che si estende dai dati sulle malattie rare alla sanità del futuro. Nel sesto rapporto annuale viene riportato che dei 130 farmaci orfani autorizzati dall'EMA, 122 sono disponibili in Italia e di questi l'80% è rimborsato dal SSN come classe A e H mentre per

un 20% in classe C e C-NN. Inoltre, dei 75 farmaci sottomessi ad approvazione 54 hanno avuto almeno un movimento regionale che era di supporto. Il tempo di trasmissione in gazzetta Ufficiale è stato di 4 mesi per questi ultimi farmaci e di questo si ringrazia SIFO.

OMAR oltre alle attività già citate si occupa anche di diritti; dal febbraio 2018 è aperto uno sportello legale online chiamato “dalla parte dei rari”. Questa attività impegna due giornalisti e due avvocati per una media di 20 consultazioni al mese. Molti dei problemi sono descritti in due manuali: 1) “Le Guide: Dalla parte dei rari” e 2) “Malattie rare: guide alle esenzioni”

In un incontro pubblico presso la camera dei deputati, il 4 luglio 2017, è stato firmato un “Memorandum of understanding” (accordo quadro) con Alliance alla quale più di 400 associazioni di pazienti si sono associate. Il testo dell’accordo prevedeva un’approvazione del testo unico sulle malattie rare, il raggiungimento di un accordo sul decreto tariffe, l’inclusione di nuove malattie nella lista dei LEA, il miglioramento delle cure effettuate a casa e un miglioramento del sistema dei trapianti.

Per essere al servizio dei pazienti bisogna essere coinvolti nell’ascolto dei loro bisogni nell’analizzare gli strumenti per poter soddisfare i loro bisogni ed infine crescere e cambiare al bisogno. Nella seguente tabella sono descritti i bisogni dei pazienti e la risposta a cui si è data.

Tempo	Bisogni	Risposta
2010-2014	<ul style="list-style-type: none"> - Conoscenza dei bisogni e quantificazione di essi. - Comunicazione di qualità: Coinvolgimento dei media 	<p>Nasce OMAR e OMOAR premio alla comunicazione</p> <p>Risposte dagli esperti</p> <p>Sito OSSFOR</p>
2015-2019	<ul style="list-style-type: none"> - Coinvolgimento delle istituzioni attraverso proposte concrete - Dare voce alle associazioni e facilitando la loro collaborazione - Inserirsi all’interno della burocrazia con un linguaggio adatto - Allargarsi ai più bisognosi dei pazienti 	<p>Nascita dell’osservatorio sugli screenings e la legge SNE</p> <p>Nasce Alliance per le malattie rare</p> <p>Nasce un ufficio legale sulle malattie rare</p> <p>Nasce il progetto “Rare siblings”</p>
2020-2023	<ul style="list-style-type: none"> - Parlare delle terapie avanzate conoscendo le sperimentazioni in corso - Iniziare a capire il linguaggio della scienza e a concepirsi come “paziente raro” 	<p>Creazione dell’osservatorio delle terapie avanzate</p> <p>Sapere quali sperimentazioni sono in corso</p> <p>Creazione del “La parte rara”</p>



Michele Nutini

(Orphanet Italia)

Nell'Unione Europea, una malattia rara è quella che colpisce non più di 4 persona su 10.000. Si stima che le malattie rare siano almeno 10.400 e colpiscano circa 30 milioni di persone nell'UE. Oggi sono qui a presentarvi Orphanet. Questa è una rete mondiale unica che offre un insieme completo di strumenti e conoscenze sulle malattie rare.

Orphanet è stato fondato presso l'Istituto nazionale francese di sanità e ricerca medica (INSERM; Parigi) nel 1997, con l'avvento di Internet. Questa iniziativa è diventata un'impresa europea a partire dal 2000, sostenuta da sovvenzioni della Commissione Europea. Orphanet è gradualmente cresciuta fino a raggiungere una rete di 40 paesi, in Europa e in tutto il mondo. L'Italia è stato uno dei primi Stati membri ad aderire al Consorzio Orphanet (dal 2001). La squadra italiana è ospitata dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù I.R.C.C.S. ed è coordinato dal Prof. Bruno Dallapiccola.

La missione Orphanet è quella di rendere visibili le malattie rare. Orphanet fornisce: 1) Una nomenclatura unica con un codice per ogni malattia rara (ORPHAcode), 2) Una base di conoscenze con tutte le conoscenze scientifiche più avanzate sulle malattie rare, 3) Un'enciclopedia che comprende le linee guida per la pratica clinica e l'assistenza sanitaria di emergenza e 4) Un catalogo di risorse specializzate. Rendere visibili le malattie rare è infatti stata una priorità sin dalla Raccomandazione del Consiglio sul campo delle malattie rare nel 2009.

Da allora, la Commissione Europea, il Ministero della Salute francese e l'INSERM hanno cofinanziato Orphanet, la rete internazionale di informazioni e dati sulle malattie rare per produrre e mantenere una nomenclatura specifica per le malattie rare, gli ORPHAcode. Questa nomenclatura assegna ad ogni malattia rara un codice univoco e specifico permettendo così di tracciare tutte le diagnosi di malattia rara comprese quelle in definizione diagnostica.

Questa nomenclatura risponde a tutti i requisiti di uno standard terminologico, è disponibile in più lingue, è interoperabile, la sua implementazione nei sistemi informativi sanitari è facilitata ed è gratuita.

A chi si rivolge? All'industria farmaceutica, ai decisori, ai pazienti e alle loro famiglie, ai professionisti sanitari e ai ricercatori.

Ci sono circa 20 milioni di visitatori all'anno, sono descritte 6.000 malattie rare, sono rintracciabili 8.500 centri con esperienza sulle malattie rare, le informazioni sono descritte in 9 lingue ed il database raccoglie circa 5 milioni di dati.

Il progetto OD4RD (Dati Orphanet sulle malattie rare) è un progetto finanziato dall'UE in cui i paesi degli hub nazionali supporteranno l'implementazione dei codici delle malattie rare (ORPHAcode) con linee guida, strumenti e, soprattutto, un helpdesk. L'indirizzo è <https://od4rd.eu/>.

Le nazioni affiliate al progetto sono le seguenti: Francia, Austria, Belgio, Repubblica Ceca, Germania, Spagna, Finlandia, Italia, Polonia, Portogallo, Svezia, Slovenia, Norvegia, Paesi Bassi, Svizzera.

Esiste una collaborazione stretta tra Orphanet e la rete Europea di referenza con esperti di banche dati e classificazione delle malattie per ottenere una standardizzazione delle informazioni cliniche e per lo studio dei dati sulle malattie rare.

Ecco un esempio di cosa si può trovare nella banca dati per quanto riguarda i codici assegnati alla malattia rara:

Disease definition

A rare glycogen storage disease due to a deficiency in solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 2 and characterized by hepatorenal glycogen accumulation leading to severe renal tubular dysfunction and impaired glucose and galactose metabolism.

ORPHA:2088

[Classification level: Disorder](#)

Synonym(s):

GSD due to GLUT2 deficiency

Glycogen storage disease due to GLUT2 deficiency

Glycogenesis due to GLUT2 deficiency

Prevalence: Unknown

Inheritance: Autosomal recessive

Age of onset: Infancy, Neonatal

ICD-10: E74.0

ICD-11: [5C51.3](#)

OMIM: [227810](#)

UMLS: [C3495427](#)

MeSH: -

GARD: [2268](#)

MedDRA: -

Quindi esiste un termine preferito (Es: Sindrome di Fanconi-Bickel), una descrizione della malattia ed infine il codice assegnatogli oltre a referenze di altre terminologia mediche di malattie non-rare.

Perché dovrebbe essere utilizzata la nomenclatura di Orphanet? Per garantire che TUTTE LE MALATTIE RARE siano visibili nel Sistema informativo sanitario, per Consentire ai dati sulle malattie rare di essere interoperabili tra ospedali, regioni e paesi e per Rispondere a una serie di domande sulla salute pubblica e sulla ricerca per poter prendere decisioni basate sull'evidenza.

Come è strutturato Orphanet? È costruito intorno alla nomenclatura della malattia rara.

NOMENCLATURE

= ORPHAcodice + nome + definizione + sinonimi + keywords

ORPHAcodice	Preferred term	Synonyms	Keywords
ORPHA:73229	HANAC syndrome	Autosomal dominant familial hematuria-retinal arteriolar tortuosity-contractures syndrome Hereditary angiopathy-nephropathy-aneurysms-muscle cramps syndrome	Glomerular basement membrane disease due to a COL4A mutation
Definition: A rare multisystemic disease characterized by small-vessel brain disease, cerebral aneurysm, and extracerebral findings involving the kidney, muscle, and small vessels of the eye.			

Il sito del portale è: **www.orphanet.net** mentre le risorse dei dati sono disponibili su **www.orphadata.org**.

OrphaNews Italia è la versione italiana di OrphaNews Internazionale, pubblicata on-line due volte al mese. Il nostro team ha riconosciuto l'importanza di questo mezzo di comunicazione e nel dicembre 2011 è stata lanciata la newsletter italiana. Ogni numero della newsletter presenta notizie e opinioni sulle malattie rare e sui farmaci orfani in Europa, in Italia riguardo a nuove sindromi, nuovi geni, ricerca di base e clinica, politica nazionale e internazionale, sorveglianza delle malattie, aggiornamenti sugli studi clinici, approvazioni di farmaci orfani, opportunità di finanziamento, questioni etiche, sociali e giuridiche, notizie dalle associazioni dei pazienti, prossimi eventi e nuove pubblicazioni.

Si rivolge principalmente ai pazienti affetti da malattie rare e alle loro famiglie.

Ma si rivolge anche a decisori politici, ricercatori, operatori sanitari, rappresentanti dei pazienti e dell'industria biofarmaceutica, genetisti e tutti coloro che desiderano essere aggiornati su novità e iniziative rilevanti nel campo delle malattie rare e dei farmaci orfani a livello nazionale e internazionale.



Ringraziamenti

Il Comitato Scientifico del 4° Corso di Certificazione Synergy ringrazia il Prof. Carlo Polidori dell'Università degli Studi di Camerino per la stesura delle letture magistrali dei relatori.

4th ES
AI
HF
PO



Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie